Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Prof. **Dr. Georg Landes**, Landshut, und **Dr. Hans Spatz**, München 38, Eddastr. 1 / Verlag: **J. F. Lehmann, München 15**, Paul-Heyse-Straße 26 / Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

NR. 50 **MÜNCHEN, DEN 16. DEZEMBER 1955** **97. JAHRGANG**

Originalaufsätze und Vorträge

Forschung und Klinik

Von den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten

21. Otto-von-Bollinger-Gedächtnisvorlesung, gehalten in München am 10. November 1955

von Prof. Dr. med. *Franz Büchner*, Freiburg i. Br.

Zusammenfassung: Durch eine Reihe neuerer Untersuchungen ist in verschiedenen Tiersippen die Erbbedingtheit der darin gefundenen Mißbildungen exakt bewiesen. Auch beim Menschen liegen beweisende Sippenuntersuchungen für die Erbbedingtheit von Mißbildungen vor. Andere neuere Untersuchungen betonen den Einfluß peristatischer Faktoren, also von Einwirkungen im mütterlichen Eibett, bei der Entstehung von Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten des Menschen. So konnte der Zusammenhang zwischen Röteln und anderen Viruskrankheiten der Schwangeren und Mißbildungen ihrer Neugeborenen exakt nachgewiesen werden. Für das Gros der menschlichen Mißbildungen ergibt sich eine ausgesprochene Häufung der Mißbildungen bei Frauen jenseits 40 Jahren, die niedrigste Mißbildungsrate bei Frauen zwischen 21 und 35 Jahren und eine etwas höhere Rate bei Frauen bis zu 20 Jahren. Am seltensten ist das 2. bis 5. Kind mißbildet, weit häufiger das 6. und die späteren Kinder, häufiger auch das erste Kind. Diese statistischen Ergebnisse weisen darauf hin, daß der Reife oder Unreife des Eibettes für die Seltenheit oder die Häufigkeit der Mißbildungen eine besondere Bedeutung zukommt. Die pathogenetische Bedeutung der Unreife des Eibettes für die Entstehung der Mißbildungen wird in Zuständen des Sauerstoff- und Glukosemangels, also in Störungen der Atmungsprozesse des Keimes, gesehen. Durch systematische neuere Untersuchungen an Keimen kaltblütiger und warmblütiger Wirbeltiere konnte die Entstehung von Mißbildungen durch kurzfristigen Sauerstoff- oder Glukosemangel bewiesen werden. Fast alle Mißbildungen des Menschen ließen sich auf diese Weise reproduzieren. Störungen der Atmungsprozesse unterbrechen die makromolekularen Synthesen im Keim, die nur unter oxydativem Stoffwechsel in normaler Intensität möglich sind. So fallen phasenspezifisch bestimmte Strukturbildungsprozesse aus. Auch die Hemmung der Oxydationen durch Fermentlähmungen führen im Experiment zu Mißbildungen. In vielen Einzelbeobachtungen der menschlichen Mißbildungspathologie konnte ein Zusammenhang der Mißbildungsentstehung mit Oxydationshemmungen wahrscheinlich gemacht werden. Da die meisten Geschwülste des Zentralnervensystems dysgenetisch, aber nicht erbbedingt, zur Entwicklung kommen, besteht die Möglichkeit, daß die Störung der Keimesentwicklung durch Hemmung der Oxydationen auch zur Anlage von Gehirngeschwülsten und auf weite Sicht zu einer Tumorkrankheit des Gehirnes führen kann.

Solange wir unseren Blick auf die fundamentalen menschlichen Mißbildungen konzentrieren, wie sie uns besonders in den schweren Mißbildungen der Neuralanlage des Gehirns und des Rückenmarks begegnen, kann der praktisch tätige Arzt die Mißbildungen als interessante, aber klinisch deshalb wenig bedeutungsvolle Wunderlichkeiten ansehen, weil solche Föten in der Regel tot geboren werden oder sogleich nach der Geburt sterben. Sobald wir aber die Mißbildungen innerer Organe bei äußerer Wohlgestalt einbeziehen, gelangen wir in den Bereich klinisch sehr wichtiger Krankheiten, z. B. der Blausucht bei angeborenem Herzfehler, der angeborenen Idiotie, der operierbaren Atresien der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktus. Und dringen wir noch weiter in das Problem der Fehlentwicklungen ein, so stoßen wir auf Krankheiten, deren Zusammenhang mit Störungen der Entwicklung nicht ohne weiteres sichtbar ist, und die häufig erst als schwere Erkrankungen des Erwachsenenalters auftreten. So werde ich in meinem Vortrage nicht nur über Mißbildungen im engeren Sinne, sondern auch über Mißbildungskrankheiten sprechen. Die innere Zusammengehörigkeit dieser Gebiete wird besonders klar, wenn wir uns mit den Ursachen der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten auseinandersetzen.

I.

Unter dem Eindruck der modernen Erbbiologie stand lange Zeit die Auffassung im Vordergrund, daß die meisten menschlichen Mißbildungen in einem **krankhaften Erbgefüge** grundgelegt seien. Auch heute wird diese Auffassung noch in einzelnen Arbeiten vertreten. So hat Polman noch 1950 für sein Beobachtungsgut die Erbbedingtheit der fundamentalen Mißbildungen des Zentralnervensystems, vor allem der Anenzephalie und der Spina bifida, zu belegen versucht. Für die Tierpathologie wurde die Vorstellung von der erblichen Bedingtheit der Mißbildungen durch Hadorn, besonders durch seine Monographie über die Letalfaktoren (1955) neu belebt. Indem ich auf diese Monographie verweise, hebe ich einige von ihm betonte Beobachtungen hervor. Daß Zyklopie und Otokephalie erbbedingt vorkommen können, haben Untersuchungen von Wright und Wagner 1934 am Meerschweinchen bewiesen. Johnson berichtete 1940 über die Erbbedingtheit des extremitätenlosen „Stromlinienschweines". Glücksohn-Schönheimer sowie Dunn und Glücksohn-Schönheimer (1940, 1943) konnten drei Mäusestämme untersuchen, bei denen die homozygoten Tiere während der Embryonalentwicklung oder bald nach der Geburt zugrunde gingen; die heterozygoten zeigten erbbedingt Stummelschwanzbildungen und Mißbildungen des Urogenitalsystems, also sirenoide Mißbildungen, die sie grundsätzlich, nicht nur in ihren Zuchten, als erbbedingt ansehen.

In der menschlichen Pathologie ist die fötale Chondrodystrophie häufig, aber nicht konstant, erbbedingt (Mørch, 1941). Sie hat in der Tierpathologie im erbbedingten Krüperhuhn ihre Parallele. (Virchow, 1898, Landauer, 1939). Die Kurzfingrigkeit, die symmetrische Brachydaktylie der Zeigefinger, ist konstant erbbedingt (Mohr und Wriedt, 1919). Auch auf seltene, von Grebe 1953 beschriebene rezessiv erbliche Gliedmaßenmißbildungen sei verwiesen. Weitere erbbedingte Mißbildungen des Menschen darf ich hier übergehen, da das Prinzip durch die angeführten Beispiele genügend belegt ist.

II.

Andere neuere Untersuchungen haben aber eindeutig ergeben, daß den **peristatischen Faktoren**, beim menschlichen Embryo also den Einwirkungen im Bereiche des mütterlichen Eibettes, die größere Bedeutung in der Entstehung der Mißbildungen und Mißbildungskrankheiten zukommt.

Den Durchbruch dieser Erkenntnis leiteten die Arbeiten von Gregg (1941 ff.) in Australien ein. Nach einer Rötelnepidemie beobachtete er bei den Neugeborenen von Frauen, die in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten eine schwere Erkrankung

an Röteln durchgemacht hatten, angeborene Linsenkatarakte des Auges, feinere Fehlbildungen des Gehirns bis zur Mikrozephalie mit Idiotie der Kinder und Septumdefekte des Herzens. Die Befunde wurden in der Folge in Australien, den Vereinigten Staaten und in Europa bestätigt. (Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von Bourquin, 1948, Bickenbach, 1954/55, Werthemann, 1955, und Töndury, 1954/55.)

An abortierten **Embryonen rötelnkranker** Frauen konnte Töndury seit 1951 schwere Veränderungen der embryonalen Linsen, der Ohrbläschen, der Schmelzorgane der Zähne und sein Schüler Nick (1953) Septumdefekte des Herzens nachweisen. Zusammenfassend hat Töndury 1954 in seinem Referat auf der Freiburger Versammlung der Naturforscher und Ärzte darüber berichtet. Dabei hat er betont, daß er die gleichen Veränderungen auch bei Föten von Frauen beobachten konnte, die in der Frühschwangerschaft Kinderlähmung, epidemische Mumps oder epidemische Hepatitis durchgemacht hatten.

Da es sich bei den Röteln und bei den anderen hier aufgeführten Erkrankungen um Viruskrankheiten handelt, wurde gefolgert, daß die Mißbildungen in diesen Fällen dadurch zustande kommen, daß Viren über die Plazenta hinweg in die Embryonen eindringen und hier an den gerade in intensivem Nukleinsäurestoffwechsel begriffenen Strukturen hemmend oder zerstörend eingreifen. Die These, die daraus abgeleitet wurde, war vorübergehend die: menschliche Mißbildungen entstehen überwiegend nicht genetisch, sondern durch eine Viruserkrankung der Mutter in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten und durch diaplazentaren Befall der Embryonen mit Viren.

III.

Überblickt man aber die gesamten Beobachtungen der menschlichen Mißbildungspathologie, besonders die großen Statistiken, so verliert diese These, bei aller Bedeutung für Einzelfälle, allgemein sehr an Wahrscheinlichkeit. Übereinstimmend geht nämlich aus den Statistiken hervor, daß die mißbildeten Kinder nicht wahllos auf die Kinderzahl und auf das Lebensalter der Mutter verteilt sind, daß sie sich vielmehr bei Müttern bestimmter Altersstufen und bei bestimmten Kindern in der Reihe der Kinder besonders häufen.

Die **Beziehungen der Mißbildungshäufigkeit zum Alter der Mutter** sind Ihnen hier in München durch die wichtigen Untersuchungen von Hegnauer (1951) unter Eymer besonders bekannt. Unter 141 706 Geburten hatten Frauen bis zu 20 Jahren in 0,64% ein mißbildetes Kind, zwischen 21 und 35 Jahren in 0,59%, Frauen jenseits 40 Jahren dagegen in 1,72%. Gesenius fand 1952 für Berlin zwischen 22 und 35 Jahren 1%, über 39 Jahre 2,3%. Ähnliche Zahlen wurden auch für Greifswald mitgeteilt. Besonders deutlich wird die Neigung zur Mißbildung bei Frauen jenseits 40 Jahren mit den Beobachtungen über die mongoloide Idiotie belegt. Die erste grundlegende Arbeit auf diesem Gebiete verdanken wir Ihrer Münchener Pfaundlerschen Klinik durch Bennholdt-Thomsen (1932). Während bei 13 516 Münchener normalen Neugeborenen der Jahre 1920—1929 nur 2,83% der Mütter 40 Jahre und älter waren, lag bei den mongoloiden Neugeborenen das Mutteralter durchschnittlich bei 40 Jahren. Bleyer hat 1938 in den Staaten diese Feststellung voll bestätigt: bei 2822 amerikanischen Kindern mit mongoloider Idiotie betrug das Durchschnittsalter der Mutter 42 Jahre, bei den Müttern normaler Kinder war das Durchschnittsalter in Amerika 25 Jahre. Die entsprechenden Zahlen für Graz sind nach Hinrichs 1952 35,8 Jahre gegenüber 25,8.

Die **Bevorzugung des 1. Kindes und der Kinder nach dem 5. Kinde** durch Mißbildungen wird vor allem durch zwei eingehende Studien belegt. Büchi hat 1950 über 2619 in Kopenhagen gesammelte Mißbildungen berichtet. Am häufigsten waren die Mißbildungen jenseits der 5. Geburt, am seltensten bei der 3.—5. Geburt, etwas häufiger bei der 1. und 2. Geburt. Ingalls und seine Mitarbeiter (1954) erfaßten alle Mißbildungen der 5 größten Entbindungsanstalten des Staates Rhode Island (USA) von 1936—1952, allein 897 schwere Mißbildungen des Zentralnervensystems. Allgemein fanden sich Mißbildungen am häufigsten bei den Erstgeborenen und besonders bei den auf die 5. Geburt folgenden Kindern, am seltensten beim 2. Kind. Anenzephalie und Spina bifida traten besonders bei den Erstgeborenen auf, Hydrokephalie vor allem bei höherem Mutteralter. Beim Mongoloismus waren im Beobachtungsgut von Geyer (1939) ein Drittel der Kinder Erstgeborene, ein Viertel 6. bis 17. Kinder.

Aus allen diesen übereinstimmenden Beobachtungen kann man nur folgern, daß, im großen gesehen, eine Mißbildung am seltensten bei der Frau in der Zeit ihrer geschlechtlichen Blüte eintritt, und um so eher, je mehr sie die Blütezeit noch nicht erreicht oder durch zunehmendes Alter oder durch hohe Geburtenzahl schon überschritten hat. Das gibt den an die Geschlechtsreife gebundenen peristatischen Einflüssen der Mutter auf die Eizelle oder auf den Keim ein besonderes Gewicht. Klebanow und Hegnauer neigten 1950 zu der Auffassung, daß im alternden Ovar die unbefruchteten Eier altern, und daß dies die Zunahme der Mißbildungen jenseits 40 Jahren bedingt. Aber die Befunde bei jungen Müttern und die Zunahme der Mißbildungen beim 1. Kinde lassen sich damit nicht erklären. Aus diesen Gründen nehmen wir an, daß die Reife oder Unreife des Eibettes der entscheidende Faktor für die statistische Seltenheit der Mißbildungen beim 2.—5. Kinde und zwischen 21 und 35 Jahren und ihre Häufigkeit beim 1. oder nach dem 5. Kinde und nach dem 40. Lebensjahr ist, wie dies schon van der Scheer (1927) für die mongoloide Idiotie vermutet hat.

Diese **Reife oder Unreife des Eibettes** spiegelt sich nach den klassischen Untersuchungen Schröders vor allem in dem Zustand der Uterusschleimhaut. Während diese auf der Höhe der Geschlechtsreife durch einen regelmäßigen menstruellen Zyklus gekennzeichnet ist, zeigt sie in den ersten Jahren nach der Menarche und besonders nach dem 40. Lebensjahr häufig Störungen im menstruellen Zyklus des Schleimhautaufbaues, vor allem das Bild der glandulär-zystischen Hyperplasie. In einer solchen Schleimhaut ist aber die Zufuhr von Sauerstoff und die von Glukose als Nährstoff notwendig gestört. So droht dem Keim bei Störungen der zyklischen Schleimhautreifung ein Sauerstoff- und Glukosemangel, dadurch aber eine Hemmung der Atmungsprozesse. In diesem Faktor sehen wir eine besonders wichtige Ursache der Kopplung von geschlechtlicher Unreife der Frau und Zunahme der Mißbildungen.

IV.

So stehen wir vor der Frage, ob wir für die Möglichkeit der **Entstehung von Mißbildungen durch Sauerstoff- und Glukosemangel** oder, noch umfassender, durch **Atmungshemmung** exakte Beweise haben. Dies ist in der Tat der Fall.

Nachdem schon frühere Untersucher (z. B. Stockard, 1921, Becher, 1939) unsystematisch gezeigt hatten, daß Sauerstoffmangel zu Mißbildungen führen kann, haben wir nach dem Kriege systematisch die Bedeutung eines Sauerstoffmangels für die Keimesentwicklung untersucht. 1946 konnten wir zum erstenmal darüber berichten (Büchner, Maurath und Rehn), und seither hat unser Arbeitskreis laufend darüber veröffentlicht (vgl. auch die zusammenfassenden Berichte von Büchner, 1948 und 1952, sowie von Rübsaamen, 1952 und 1954/55).

Die ersten **Untersuchungen** haben wir **an Molchskeimen** durchgeführt. Sie führten zu klaren Ergebnissen: wurde die Frühentwicklung der Keime vor Abschluß der Gastrulation durch Sauerstoffmangel in der umgebenden Luft gestört, so entwickelten sich schwere Mißbildungen des Gehirns, der Augen, der Riechorgane und des Kopfes (Büchner, Maurath u. Rehn, 1946, Maurath u. Rehn, 1949, Rübsaamen, 1948). Setzte der Sauerstoffmangel erst nach Abschluß der Ga-

strulation ein, so kam es nur noch zu feineren Fehlbildungen, auf die ich hier nicht einzugehen brauche (Rübsaamen, 1950).

Rübsaamen hat dann später ganz entsprechende **Untersuchungen am Hühnchenkeim** durchgeführt (Büchner, Rübsaamen u. Rothweiler, 1951, Rübsaamen, 1952), nachdem schon ein Jahr vorher Gallera (1950) über solche berichtet hatte. Gemeinsam haben wir dann seit 1951 die Untersuchungen nach den verschiedensten Richtungen variiert. Aus den Ergebnissen darf ich Ihnen kurz einiges mitteilen:

Die Brutzeit des Hühnchens beträgt 21 Tage. Bringt man befruchtete Eier in einer Brutmaschine zur Entwicklung, so genügt ein 3—5stündiger Ersatz der normalen Atmosphäre durch eine sauerstoffarme Atmosphäre, um schwere Mißbildungen hervorzurufen (Naujoks, 1953). Dabei hat man es in der Hand, mit dem Sauerstoffmangel in ganz verschiedene Phasen der Entwicklung einzugreifen. Dementsprechend kommt es bei Störung am 2. Tag zu schweren Fehlbildungen des Gehirns oder des Rückenmarkes im Sinne der Anenzephalie und der Spina bifida oder zu ventraler Spaltbildung mit Ektopie des Herzens, am 4. oder 5. Tag zu schweren Mißbildungen der Extremitäten oder, bei äußerlich normaler Entwicklung, zu schweren Mißbildungen des Herzens, besonders zu Defekten des Vorhof- oder des Ventrikelseptums (Büchner, Rübsaamen u. Schellong, 1953, Schellong, 1954). Durch besonders intensiven und längerdauernden Sauerstoffmangel am 4. und 5. Tag konnten typische sirenoide Mißbildungen mit Stummelschwanz, Analatresie und Fehlentwicklung der Niere hervorgerufen werden (F. M. Büchner, 1955).

Diese Beobachtungen haben ihre Bestätigung und Erweiterung in kurzfristigen **Sauerstoffmangel-Experimenten an Säugerembryonen** in Basel, Boston, in Japan und in Rußland gefunden (Werthemann u. Reiniger, 1950, Ingalls u. Mitarb., 1950, 1952, Murakami u. Kameyama, 1954, Bodjazina, 1954). Am Kaninchen wurden vor allem auch Block- und Keilwirbelbildungen nach Sauerstoffmangel beobachtet, also Veränderungen, wie sie in der menschlichen Pathologie seit langem als Mißbildungen der Wirbelsäule bekannt sind (Degenhardt, 1954/55, Rausch, 1955). Im Experiment ist es also gelungen, fast alle Mißbildungen des Menschen am kaltblütigen und warmblütigen Wirbeltier durch kurzfristigen schweren Sauerstoffmangel zu reproduzieren. Dabei sind diese Mißbildungen im Erscheinungsbild mit entsprechenden erbbedingten identisch. Sie sind Phänokopien genetischer Mißbildungen.

V.

Diese Mißbildungen durch Sauerstoffmangel werden dadurch hervorgerufen, daß vorübergehend die **oxydativen Stoffwechselprozesse im Embryo** schwer gestört werden. Diese setzen in der normalen Entwicklung des Hühnchens am 2. Entwicklungstage mit zunehmender Intensität ein. (Zur Biochemie der Entwicklung s. die zusammenfassenden Darstellungen von Needham, 1942, Brachet, 1950 und Duspiva, 1954/55, 1955.) Zugleich treten auch in meßbarer Menge die Fermente auf, die für den oxydativen Stoffwechsel notwendig sind, vor allem die Cytochromoxydase. Mit den Oxydationen steigt der Gehalt des Keimes an Cytochromoxydase steil an. Das gleiche gilt für das Adenosintriphosphat, das in größerer Menge nur unter Sauerstoffwirkung gebildet werden kann, und das die wichtigste energieliefernde Substanz in allen Stoffwechselabläufen darstellt. Mit der Zunahme von Adenosintriphosphat werden die Voraussetzungen geschaffen, daß mehr und mehr die Synthese von Nukleinsäuren und, z. T. unter deren Wirkung, die der Proteine zunimmt. Dieser intensive oxydative Stoffwechsel des Keimes hat sehr bald in einem bestimmten Keimbereich einen Gipfel seiner Intensität, nämlich in der Anlage des Zentralnervensystems, besonders des Gehirns. Hier wird am intensivsten geatmet, die Cytochromoxydase im Dienste der Atmungssteigerung am reichlichsten gebildet und die Nukleinsäuren des Zytoplasmas und der Kerne in großer Menge bereitgestellt, und dies alles zur Vorbereitung des höchsten Differenzierungsvorganges, des Zentralnervensystems. In späteren Entwicklungsschritten wandert dann sehr wahrscheinlich das Maximum der oxydativen Prozesse in andere Keimbezirke, z. B. in die Anlagen der Extremitäten oder in die Herzanlage.

VI.

Eine Hemmung dieser Atmungsprozesse zur Einleitung der jeweiligen Strukturbildungsprozesse kann nicht nur durch Sauerstoffentzug hervorgerufen werden, sondern auch durch Mangel an Brennstoff, vor allem durch **Glukosemangel.** So ordnen sich hier ohne weiteres die Ergebnisse ausführlicher Untersuchungen von Landauer (1945—1953) und Moseley (1947) über die Entstehung von Mißbildungen am Hühnchenkeim nach Injektion geringer Mengen von Insulin in den Dottersack ein. Zwilling bestätigte 1948 und 1950 diese Befunde, ebenso Duraiswami (1950). 1952 erzeugte Duraiswami auf die gleiche Weise Anenzephalie und Spina bifida sowie Skelettveränderungen ähnlich der Osteogenesis imperfecta. In den Versuchen von Landauer handelte es sich z. T. um einen zur Polydaktylie disponierten Hühnchenstamm, so daß er für diese Versuchsreihe die Mitwirkung eines Erbfaktors annahm. Am Kaninchen konnte Chomette 1955 über schwere Mißbildungen berichten, die er dadurch erzielte, daß er bei trächtigen Kaninchen in der ersten Schwangerschaftsperiode kurzfristig 2mal einen Insulinschock hervorrief, durch den sowohl die Blutzufuhr im ganzen wie vor allem die Zuckerzufuhr eingeschränkt war. Die Embryonen zeigten Gehirnmißbildungen, feinere Fehlbildungen des Rückenmarks, in einem Fall auch eine Ektopie des Herzens bei ventraler Spaltbildung. Brinsmade hat diese Untersuchungen inzwischen bei uns weitergeführt, bestätigt und durch weitere Beobachtungen ergänzt. Er fand z. B. Embryonen mit Stummelextremitäten nach Insulin.

Nachdem die Oxydationen auch durch **Fermenthemmungen** schwer gestört werden können, ist es uns verständlich, daß Tiedemann 1954 über Mißbildungen an Tritonkeimen durch Blausäure berichten konnte. Blausäure hemmt die Cytochromoxydase, so daß durch sie der Atmungsprozeß schwer gestört wird. Ebenso verstehen wir, daß Stroink unter Burkhardt (1951) hier am Münchener Institut Mißbildungen am Tritonkeim durch Urethan erzeugen konnte. Vom Urethan wissen wir aber durch die Untersuchungen von Warburg, daß es durch Fermenthemmung die Oxydationen stark herabsetzt. Auch die experimentellen Mißbildungen nach verschiedenen Farbstoffen sind hier einzuordnen. So werden z. B. durch Trypanblau die Oxydationen herabgesetzt. Damit ist es uns verständlich, daß Gillman und seine Mitarbeiter (1951), Hamburgh (1952), Harm (1954) und Murakami (1954) durch Injektion von Trypanblau an schwangeren Ratten, Mäusen und Kaninchen bei den Embryonen Fehlentwicklungen des Gehirns und des Rückenmarks, Ektopie des Herzens, Kurzschwänzigkeit und Schwanzlosigkeit hervorrufen konnten. Die gleiche oxydationshemmende Wirkung wurde 1954 von Braun auch für das Janusgrün nachgewiesen. Nach der Injektion kommt es innerhalb von 48 Stunden zu einer Reduktion des Farbstoffes, zur Leukobase. Diese senkt die Sauerstoffaufnahme auf ein Zehntel der Norm. In 90% der Tiere wurden Mißbildungen gefunden.

Schon lange war die teratogenetische Wirkung von Lithion-Ionen in der Entwicklungsphysiologie bekannt. Herbst (1893 ff.) hat zuerst Mißbildungen am Seeigelkeim durch Lithion hervorgerufen, später Lehmann (1933—1938) an Molchskeimen. Hultin (1953) konnte feststellen, daß Lithion-Ionen den Atmungsanstieg des Keimes stark senken.

VII.

Seit 1946 haben wir die Auffassung vertreten und zu begründen versucht, daß bei vielen Mißbildungen des Menschen eine vorübergehende schwere Atmungshemmung des Embryo die entscheidende Ursache darstellt. Von Ingalls wurde 1947

die gleiche Hypothese für den Mongolismus entwickelt. Werthemann hat sie 1950 zur Grundlage seiner Experimente mit Reiniger gemacht und sie 1955 ausführlich begründet.

Die Bewährung dieser Auffassung von der Bedeutung schwerer Oxydationshemmungen für die Entstehung eines großen Teiles der menschlichen Mißbildungen kann nur von der sorgfältigen Analyse der Anamnese der Einzelfälle ausgehen. Auf einige, hier sich einordnende Beobachtungen darf ich hinweisen. Daß bei **heterotoper Schwangerschaft,** besonders bei Tubargravidität, der Keim in der Regel schwer mißbildet wird, ist seit langem bekannt (vgl. Rübsaamen, 1952, Büchner, 1952). Daß bei Placenta praevia dreimal so häufig Mißbildungen beobachtet werden als bei normalem Sitz der Plazenta, wurde 1939 von Greenhill in einer Gruppe von 4446 Fällen gezeigt. In beiden Fällen ist wegen abnormer Nidation der Stoffaustausch, besonders auch der Austausch von Sauerstoff und Glukose, zwischen Mutter und Embryo schwer gestört. Klebanow und Hegnauer haben 1950 über ihre Untersuchungen an jüdischen Frauen berichtet, die jahrelang im KZ amenorrhoisch waren, nach ihrer Befreiung wieder menstruierten und zum großen Teil schwanger wurden. Unter 1430 Neugeborenen dieser Frauen fanden sich 58 mißbildete Kinder, also 4% gegenüber einem Durchschnitt von 0,91% für das Mutteralter von 21—35 Jahren in München. 12 der 58 mißbildeten Kinder hatten eine mongoloide Idiotie. In Anlehnung an Experimente von Warkany u. Mitarbeitern (1940 ff.) über Mißbildungen der Ratte durch Vitaminmangel wurden diese Mißbildungen als Folge eines Vitaminmangels gedeutet. Uns erscheint es wahrscheinlicher, daß in diesen Fällen nach der jahrelangen Amenorrhöe die Uterusschleimhaut nicht sogleich ihre volle Reife erreicht hat, sondern monatelang Störungen im zyklischen Aufbau durchlaufen mußte, wie sie uns auch sonst nach vorübergehender Amenorrhoe geläufig sind. Im gleichen Sinne sind jene von Mayerhofer (1939) mitgeteilten Fälle zu verstehen, bei denen nach instrumenteller Unterbrechung der ersten oder zweiten Schwangerschaft bei der nachfolgenden ausgetragenen Schwangerschaft überdurchschnittlich häufig ein mongoloididiotisches Kind geboren wurde. Wissen wir doch, daß nach Schwangerschaftsunterbrechung häufig über Monate Zyklusstörungen als Folge einer Ovarialinsuffizienz bestehen. Über die Neigung zu **Mißbildungen nach Abort, Geburt und Abtreibung bei bald darauf folgender Gravidität** haben 1953 Windorfer sowie Grebe und in ausführlichen Untersuchungen 1955 Rübsaamen und Leder berichtet.

Wird die Nidation spontan oder instrumentell gestört, so breitet sich die Plazenta unsymmetrisch aus, so daß die Nabelschnur häufig am Rande inseriert, also eine Insertio marginalis oder velamentosa zustande kommt. Rübsaamen und Leder konnten zeigen, daß bei Mißbildungen solche Plazentaranomalien häufig nachweisbar sind. In ihrem Beobachtungsgut waren es 21 auf 63 Fälle.

Die abnorme Häufigkeit von Mißbildungen bei Frauen mit **Diabetes** führt Katsch (1954/55) auf Zustände von Hypoglykämie bei Insulintherapie zurück.

VIII.

In unseren Experimenten hat Mushett (1953) gezeigt, daß bei äußerlich normalen **Hühnerembryonen nach Sauerstoffmangel** durch Serienuntersuchung Strukturverwerfungen mit Ependymverlagerungen und Gliawucherungen im Gehirn und Rückenmark nachgewiesen werden können. Über entsprechende Befunde konnte Dietsche (1955) am Rückenmark geschlüpfter, äußerlich normaler Hühnchen, nach Sauerstoffmangel am 4., 5. oder 6. Entwicklungstag, berichten. Roser hat dann soeben gezeigt, daß auch an menschlichen Neugeborenen mit und ohne Mißbildungen entsprechende Befunde am Rückenmark nachgewiesen werden können. Alle neueren Untersuchungen seit Stroebe (1895) und Ribbert (1914), besonders von Henneberg (1921), Fischer-Wasels (1927), Ostertag (1933, 1934, 1941), Folke-Henschen (1934, 1955) und von Benda (1952) konvergieren aber in der Auffassung, daß den Gliomen und anderen Geschwülsten des Gehirns und des Rückenmarks in der Regel nicht erbliche dysraphische Störungen zugrunde liegen. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß Gliome des Kleinhirnes, der Rautengrube, der Brücke und der Vierhügelgegend hauptsächlich in den ersten Lebensjahren zur Beobachtung kommen. Mitunter sehen wir solche Geschwülste schon angeboren. Wir dürfen vermuten, daß die Anlage solcher dysgenetischer Gehirn- und Rückenmarksgeschwülste nicht selten auf einen Sauerstoff- und Glukosemangel in der frühembryonalen Entwicklung zurückgehen.

So weitet sich das Problem der Mißbildungskrankheiten und ihrer Entstehung durch Nidationsstörungen in ein wichtiges Gebiet der Tumorpathologie aus, und wir können die Grenzen seiner Geltung heute noch nicht abstecken. DK 616—007—02

Schrifttum: Becher, H.: Verh. d. Anat. Ges., Ergänzungs-H. 88 (1939), S. 144. — Bennholdt-Thomsen, C.: Zschr. Kinderhk., 53 (1932), S. 181. — Benda, C. A.: Developmental disorders of mentation and cerebral palsies. New York (1952). — Bickenbach, W.: Arch. Gynäk., 186 (1955), S. 370. — Bleyer, A.: Amer. J. dis. child., 55 (1938), S. 79. — Bodjazina, F. J.: Akus. i. Gynäk. (1953), H. 3; Ref. Ber. Pathol., 23 (1954), S. 138. — Bourquin, J. B.: Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse et plus particulièrement par la rubéole. Diss. Genf (1948). — Brachet, J.: Chemical Embryology. New York (1950). — Braun, S.: Acta morph., 4 (1954), S. 61. — Brinsmade: Noch unveröffentlicht. — Büchi, E. C.: Arch. Klaus-Stiftg., 25 (1950), S. 61 u. 557. — Büchner, F.: Nervenarzt, 19 (1948), S. 310. — Büchner, F.: Klin. Wschr. (1948), S. 38. — Büchner, F.: Med. Klin. (1952), S. 605. — Büchner, F., Maurath, J. u. Rehn, H. J.: Klin. Wschr. (1946), S. 137. — Büchner, F., Rübsaamen, H. u. Rothweiler, G.: Naturwiss., 38 (1951), S. 142. — Büchner, F., Rübsaamen, H. u. Schellong, G.: Naturwiss., 40 (1953), S. 628. — Büchner, F. M.: Beitr. pathol. Anat., 115 (1955). — Chomette, G.: Beitr. path. Anat., 115, 439 (1955). — Degenhardt, K. H.: Zschr. Naturforsch., 9b (1954), S. 530. — Degenhardt, K. H.: Verh. dtsch. Ges. Naturforsch. u. Ärzte, 1954 (1955), S. 134. — Dietsche, A.: Beitr. path. Anat., 115 (1955). — Dunn, L. C. u. Gluecksohn-Schönheimer, S.: J. hered., 31 (1940), S. 343—348. — Dunn, L. C. u. Gluecksohn-Schönheimer, S.: Genetics, 28 (1943), S. 29. — Duraiswami, P. K.: Brit. med. J., 11 (1950), S. 148. — Duraiswami, P. K.: Bone Surg. B., 34 (1952), S. 646. — Duspiva, F.: Biochemie des Wachstums und der Differenzierung. Hdb. allg. Pathol., VI/1 (1955), S. 307. — Duspiva, F.: Zur Biochemie der normalen Wirbeltierentwicklung. Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 1954 (1955), S. 112. — Fischer-Wasels, B.: Allgemeine Geschwulstlehre. Hdb. norm. u. pathol. Physiol., 14, 2 (1927), S. 1341. — Gallera, J.: Acta Anat., 11 (1951), S. 549. — Genesius, H.: Internat. J. Sexology, 6 (1952), S. 24. — Geyer, H.: Zur Ätiologie der mongoloiden Idiotie. Leipzig (1939). — Gillman, J., Gilbert, Chr., Gillman, Th. u. Spence, J.: South, Afr. J. med. Sci., 13 (1948), S. 47; 16 (1951), S. 125. — Gluecksohn-Schönheimer, S.: Genetics, 25 (1940), S. 391—400; 28 (1943), S. 341—348. — Grebe, H.: Fol. heredit. et patholog., 2 (1953), S. 99. — Grebe, H.: Verh. dtsch. Ges. Path., 36 (1953), S. 395. — Grebe, H.: Med. Klin. (1953), S. 297. — Greenhill, J. P.: Amer. J. obst. a. gyn., 37 (1939), S. 624. — Gregg, N.: Trans. Ophthalm. Soc. Austral., 3 (1941), S. 35. — Hadorn, E.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte (1952), S. 37. — Hadorn, E.: Letalfaktoren. Stuttgart (1955). — Hamburgh, M.: Nature (London), 169 (1952), S. 27. — Harm, H.: Zschr. Naturforsch., 9b (1954), S. 536. — Hegnauer, H.: Geburtsh. Frauenhk., 11 (1951), S. 777. — Henneberg: Berl. klin. Wschr. (1921), S. 589. — Henschen, F.: Verh. dtsch. pathol. Ges., 1934 (1934), S. 8. — Henschen, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Hdb. spez. Pathol., 13, 3 (1955), S. 413. — Herbst, C.: Zschr. wiss. Zool., 55 (1893). — Hinrichs, R.: Arch. Kinderhk., 144 (1952), S. 52. — Hultin, T.: Arch. Neerland, 10, Suppl. (1953), S. 1. — Ingalls, Th. H.: Amer. J. dis. child., 73 (1947), S. 279; 74 (1947), S. 147. — Ingalls, Th., Curley, F. J. u. Prindle, R. A.: Amer. J. dis. child., 80 (1950), S. 34. — Ingalls, Th., Tedeschi, C. u. Helpern, M. M.: Amer. J. ophthalm., 36 (1952), S. 311. — Ingalls, Th., Curley, F. J. u. Prindle, A.: New England J. Med., 247 (1952), S. 758. — Ingalls, Th., Pugh, Th. u. MacMahon, B.: Brit. J. prevent. soc. med., 8 (1954), S. 17. — Johnson, L. E.: J. Hered., 31 (1940), S. 239—242. — Katsch, G.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte (1954), S. 134. — Klebanow, D. u. Hegnauer, H.: Med. Klin. (1950), S. 1198. — Landauer, W.: J. exper. Zool., 98 (1945), S. 65; 105 (1947), S. 145. — Landauer, W.: Growth, XII, Suppl. (1948), S. 171. — Landauer, W.: Storrs. Agr. exp. Stat. Bull., 232, 1939; zit. n. Hadorn, E., Letalfaktoren, Stuttgart (1955). — Landauer, W. a. Rhodes, M. B.: J. exper. Zool., 119 (1952), S. 221. — Leder, O.: Beitr. path. Anat., 114 (1954), S. 302. — Lehmann, F. E.: Rev. suisse Zool., 40 (1953). — Lehmann, F. E.: Naturwiss., 21 (1933); 24 (1936). — Lehmann, F. E.: Einführung in die physiologische Embryologie. Basel (1945). — Maurath, J. u. Rehn, H. J.: Frankf. Zschr. Path., 60 (1949), S. 495. — Mayerhofer: Ann. paediatr., 154 (1939), S. 57. — Mohr, O. L. u. Wriedt, C.: Carnegie Inst. Wash. publ., 295 (1919), S. 1. — Mørch, E. T.: Opera ex domo Biol. Hered. human., Univ. Hafniensis, 3 (1941), S. 1—200. — Moseley, H. R.: J. exper. Zool., 105 (1947), S. 279. — Murakami, U. u. Kameyama, Y.: Proc. Jap. Acad., 30 (1954), S. 409. — Mushett, Ch. W.: Beitr. path. Anat., 113 (1953), S. 367. — Naujoks, H.: Beitr. path. Anat., 113 (1953), S. 221. — Needham, J.: Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge (1942). — Nick, J.: Schweiz. Zschr. Path., 16 (1953), S. 653. — Ostertag, B.: Zbl. Neur., 67 (1933), S. 266. — Ostertag, B.: Verh. dtsch. pathol. Ges., 1934 (1934), S. 55—67. — Ostertag, B.: Pathologie der raumfordernden Prozesse des Schädel-Hirnraumes. Stuttgart (1941). — Polman, A.: Genetica, 25 (1950), S. 29. — Rausch: Verh. dtsch. Ges. Naturforsch. u. Ärzte, 1954 (1955), S. 134. — Ribbert, H.: Geschwulstlehre für Ärzte und Studierende. Bonn (1914). — Roser, F.: Ersch. in Beitr. pathol. Anat. — Rübsaamen, H.: Roux Arch., 143 (1948), S. 615. — Rübsaamen, H.: Roux Arch., 144 (1950), S. 301. — Rübsaamen, H.: Beitr. pathol. Anat., 112 (1952), S. 336. — Rübsaamen, H. u. Leder, O.: Beitr. pathol. Anat., 115, 348 (1955). — Van der Scheer, W. M.: Abh. Neur., Berlin (1927), H. 41. — Schellong, G.: Beitr. pathol. Anat., 114 (1954), S. 212. — Stockard, Ch. R.: Amer. J. Anat., 28 (1921), S. 115. — Stroebe, H.: Beitr. pathol. Anat., 18 (1895), S. 405. — Stroink, H. H.: Roux Arch., 145 (1951), S. 125. — Tiedemann: Zschr. Naturforsch., 9b (1955), S. 371. — Töndury, G.: Dtsch. med. Wschr. (1951), S. 1029. — Töndury, G.: Rev. suisse Zool., 58 (1951), S. 476. — Töndury, G.: Etudes néo-natales, 2 (1953), S. 107. — Töndury, G.: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, 1954, (1955), S. 119—126. — Virchow, R.: Verh. Berlin. Ges. Anthr. ethn Urgesch. (1898), S. 55—61. — Warkany, J.: Adv. paediatr., 2 (1947), S. 1. — Warkany, J. u. Nelson, R. C.: Science, 92 (1940), S. 383. — Warkany, J., Nelson, L. C. u. Schraffenberger, U.: Amer. J. dis. Childr., 65 (1943), S. 882. — Werthemann, A.: Allgemeine Teratologie. Hdb. allg. Pathol., 6, 1 (1955), S. 58.

Summary: The heredity of malformations in animals and in human beings was proved by a series of new investigations. Other new studies emphasize the influence of peristatic factors i.e. influence on the maternal ovum bed in human malformation disease. Thus, the connection between rubiola or other virus diseases of the pregnant mothers and the malformations of the new-born babies could be proved. The highest number of malformed babies are produced by

women over 40 years, the least malformations by women between 21 an 35 years. Women under the age of 20 show a slightly increased rate. Seldom affected are the 2nd to 5th children, more frequently the 6th and follinwg children. The 1st child also is often affected. The statistic data emphasize that the maturity or immaturity of the ovum bed is connected with the rarity or frequency of malformations. It is assumed that the pathogenetic significance of the immaturity of the ovum bed is based on disturbances of the respiration process of the ovum. The origin of malformations by lack of oxygen and glucose could be demonstrated according to latest investigations on cold and warm blooded vertebral animals. Nearly all malformations in human beings could be demonstrated in this way. Disturbances of respiration processes interrupt the makromolecular syntheses in the ovum which are possible only under oxidative metabolism at normal intensity. The inhibition of oxydation by paralysation of encymes can also lead to malformations in the experiment. In many observations on humans a connection between inhibition of oxydation and origin of malformation could be demonstrated. As most tumours of the central nervous system are dysgenetic but not hereditary it is also possible that disturbances of the oval development due to inhibition of oxydation may finally lead to tumour diseases of the brain.

Résumé: Sous l'influence de l'hérédobiologie moderne l'opinion a longtemps prévalu que la plupart des malformations humaines étaient dues à des tares héréditaires. D'autres recherches récentes ont montré clairement que chez l'embryon humain les facteurs péristatiques (c. a. d. des influences sur le domaine de la nidation dans la matrice), ont une influence prépondérante sur l'apparition de malformations.

On a observé une augmentation de la fréquence des malformations chez les fœtus dont les mères avaient eu une maladie à virus (rubéole, poliomyélite, oreillons, hépatite épidémique) durant les trois premiers mois de la grossesse. Ces malformations sont dues à une atteinte du fœtus par ces virus à travers le placenta. L'examen de statistiques globales sur la tératopathologie montre que ce facteur n'est pas le principal. Les malformations fœtales surviennent le plus rarement chez les femmes se trouvant dans leur période de maturité sexuelle. Leur nombre augmente si la femme n'a pas encore atteint sa maturité ou l'a dépassée. Cette constatation serait à mettre en rapport avec l'état de la muqueuse de la matrice qui présente souvent après la puberté et après 40 ans, une hypertrophie glandulokystique. Dans une telle muqueuse le germe est menacé d'un manque de glucose et d'oxygène. Expérimentalement on a réussi à reproduire chez les vertébrés presque toutes les malformations humaines par un manque d'oxygène ou de glucose de courte durée. Par ce manque d'oxygène ou de glucose les processus d'oxydations de l'embryon sont fortement entravés. C'est cette inhibition passagère de l'oxydation chez l'embryon qui est responsable d'un grand nombre de malformations humaines, comme des expériences avec des inhibiteurs fermentaires, des colorants oxydo-réducteurs, des ions lithium, etc., le démontrent. Cela explique aussi la fréquence des malformations dans les anomalies de la nidation telles que p. ex. dans les grossesses ectopiques.

Anschr. d Verf.: Freiburg i. Br., Patholog. Inst., Albertstr. 19.

Aus den Medizinischen Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. A. G. Basel (Schweiz)

Einfluß von Vitaminmangel auf Fertilität, Trächtigkeitsverlauf und Entwicklung der Embryonen bei der Ratte*)

von Dr. med. *Hilde Pfaltz*

Zusammenfassung: Die Bedeutung der Vitamine für einen normalen Ablauf der Trächtigkeit bei der Ratte wird im folgenden besprochen. Es wird auf die Zusammenhänge zwischen Vitaminmangel des Muttertieres und den beim Embryo beobachteten Schädigungen hingewiesen; Vitamin B_2 wird ausführlicher behandelt. Rattenweibchen, denen vor und während der Trächtigkeit und während der Laktation eines der Vitamine B_1, B_2, B_6 oder Pantothensäure verschieden lang entzogen wird, zeigen auch ohne äußerlich erkennbare Mangelsymptome stark verminderte Fertilität. Bei den Föten treten gehäuft Abnormitäten oder Mißbildungen auf. Das Gewicht der Neugeborenen ist herabgesetzt, die Sterblichkeit erhöht. Die pränatalen Schädigungen beim Embryo sind auch nach unseren Untersuchungen nicht immer spezifisch für den Mangel an einem bestimmten Vitamin. Ödeme, Klumpfüße, Exenzephalie und Hämorrhagien werden bei Mangel an Vitamin B_1, B_6, Pantothensäure und Folsäure beobachtet, während Kieferspalten, Syndaktylie, Fusion der Rippen und der Ossifikationszentren des Sternums sowie verkürzte Unterarm- und Unterschenkelknochen oder Fehlen derselben bisher nur bei Vitamin-B_2-Mangel des Muttertieres festgestellt wurden. Die im Tierexperiment gemachte Beobachtung, daß bei der Ratte z. B. Gaumenspalten nicht nur durch Erbfaktoren, sondern auch durch Mangel an Vitamin B_2 bedingt sein können, wobei die Phänokopie der erblichen Form sehr ähnlich ist, zeigt, wie komplex die ätiologischen Faktoren sind, die zu diesen Mißbldungen führen. Fertilität, Trächtigkeitsverlauf, Entwicklung der Embryonen und Aufzucht der Jungen sind nicht nur von einer kalorisch vollwertigen Diät, sondern ebenso von einer genügenden und richtig dosierten Zulage an fett- und wasserlöslichen Vitaminen abhängig.

In den letzten Jahrzehnten hat das Problem der Mißbildungen an Interesse gewonnen. Die Befunde von E v a n s und B i s h o p (1) aus dem Jahr 1922 über Beziehungen zwischen Ernährung und Fertilität und ihre Beobachtung, daß Jungtiere schlecht ernährter Muttertiere nicht lebensfähig sind, wurde damals nicht genügend beachtet. Noch im Jahr 1930 herrschte die allgemeine Ansicht, daß Mißbildungen nur erblich seien. Es lagen weder tierexperimentelle noch klinische Beweise vor, daß spezifische Umweltfaktoren in selektiver Weise die F r u c h t mißbilden können, ohne die M u t t e r ernstlich zu schädigen. Die Beobachtung von Gregg im Jahre 1942 (2), wonach Röteln bei der schwangeren Frau zu Mißbildungen des Embryo führen können, war der erste k l i n i s c h e Beweis, daß es nicht genetisch verankerte angeborene Mißbildungen gibt. Im T i e r e x p e r i m e n t hat H a l e schon 1933 (3) den Beweis erbringen können, daß gewisse **Mißbildungen durch Mangelernährung** entstehen. Schweine, die eine Vitamin A-freie Nahrung erhielten, brachten Ferkel mit Augenanomalien zur Welt. Wurde denselben Schweinen eine Vitamin A-reiche Nahrung verabfolgt, so warfen sie normale Junge.

Grundlegende Fortschritte auf diesem Gebiet verdanken wir W a r k a n y und Mitarb. (4—14). Schon 1940 berichten sie über Mißbildungen bei neugeborenen Ratten, deren Mütter eine Vitaminmangeldiät erhielten. In den folgenden Jahren erschienen Arbeiten über Augendefekte bei neugeborenen Ratten als Folge von Mangel an Vitamin A beim Muttertier, sowie über Kieferspalten und unentwickelte Unterkiefer, verursacht durch Mangel an Vitamin B_2.

G i r o u d und Mitarb., unter welchen besonders L e f e b v r e s zu erwähnen ist, sind in ihren ausgedehnten Versuchen an der Ratte zu ähnlichen Resultaten gekommen, die sie durch histologische Untersuchungen der Embryonen erweitern konnten (15—20).

Eine Statistik über die Säuglings- und Kindersterblichkeit in Nordamerika aus dem Jahr 1946 lehrt, daß 4554 Kinder an Infektionskrankheiten starben, während 16 665 Kinder wegen angeborenen Mißbildungen nicht lebensfähig waren. Daraus geht hervor, wie erfolgreich sich die Bekämpfung der Infektionskrankheiten auswirkte, wie hilflos man hingegen noch jenen Faktoren gegenübersteht, die ihre schädliche Wirkung vor der Geburt ausüben.

Bereits 1934 haben w i r in Versuchen an Meerschweinchen feststellen können, daß für die Entwicklung und Erhaltung der Zähne Vitamin C unentbehrlich ist (21). Bei Mangel an diesem Vitamin gehen die Ameloblasten und Odontoblasten zugrunde und die Bildung von Schmelz und normalem Dentin hört gänzlich auf.

*) Vortrag, gehalten am 22. Juni 1955 vor der „Gesellschaft für Ernährungsbiologie" in München.

In den letzten Jahren beschäftigten wir uns intensiver mit dem Problem der Mißbildungen als Folge von Vitaminmangel, in Sonderheit, wie sich der **Mangel an e i n e m Vitamin** bei der Ratte auswirkt:

a) auf Fertilität, b) auf den Trächtigkeitsverlauf, c) auf die Entwicklung der Embryonen, d) auf die Aufzucht der Jungen.

Für jedes Vitamin ergaben sich somit vier differenzierte Fragestellungen, die aber ihrem Wesen nach zusammenhängen.

Für die Durchführung dieser Versuche mußte zunächst eine Reihe von Vorbedingungen erfüllt sein. In langjährigen Versuchen gelang es uns,

1. eine praktisch vitaminfreie Diät zusammenzustellen;
2. die optimalen Tagesmengen eines jeden der fett- und wasserlöslichen Vitamine zu bestimmen;
3. festzustellen, wie lange den Tieren vor der Paarung die einzelnen Vitamine entzogen werden müssen, um

a) vollkommene Sterilität,
b) Trächtigkeit mit nachfolgender Resorption oder Abortus der Föten,
c) mißgebildete Föten und
d) normale Junge

zu erhalten.

Nach unseren Voruntersuchungen, auf die ich hier nicht näher eingehen möchte, wurde folgende **Versuchsanordnung** gewählt: Erwachsene, weibliche Ratten unserer eigenen Wistar-Inzucht erhielten 13 Tage vor der Paarung die erwähnte kalorisch vollwertige, praktisch vitaminfreie Diät, dazu die fett- und wasserlöslichen Vitamine in der für die trächtige Ratte notwendigen Menge, mit Ausnahme des zu prüfenden Vitamins. Das vor der Paarung entzogene Vitamin wurde einer Gruppe vom Tag der Paarung an, einer weiteren vom 13. Tag nach der Paarung an, einer dritten Gruppe nach dem Werfen zugelegt, und eine vierte Gruppe erhielt während der ganzen Versuchsdauer das entsprechende Vitamin überhaupt nicht. Mit dieser Versuchsanordnung entwickeln sich Mangelsymptome, die durch Zulage des fehlenden Vitamins gebessert bzw. geheilt werden können.

Zusammensetzung der synthetischen, vitaminfreien, kalorisch vollwertigen Kost:

Kasein extrahiert	26,0%
Reisstärke	56,0%
Kokosfett, erhitzt und 8 Std. mit Luft durchgeblasen	13,0%
Salzmischung „Roche" [1])	5,0%
	100,0%

Vitaminzulagen:

pro Tag:	pro Woche:
100 γ Vitamin B_1	100 IE. Vitamin A
200—400 γ Vitamin B_2 [2])	40 IE. Vitamin D
200 γ Vitamin B_6	200 γ Vitamin E
500 γ Pantothensäure	40 mg Cholinchlorid
1000 γ Nikotinsäureamid	

Einmal während der Trächtigkeit wurden den Tieren 15 000 E. (nach Dam) Vitamin K intramuskulär verabreicht. Diese Dosen entsprechen der zehnfachen Vitaminmenge, die wir in früheren Experimenten für das wachsende Tier als gut wirkend gefunden haben. Die Tiere erhalten diese Zulagen einzeln in kleinen Malschälchen mit etwas Zucker vermischt. Da sie ein Bedürfnis nach diesen Ergänzungsstoffen empfinden, werden diese rasch und vollständig aufgenommen.

Bevor ich auf die Versuche im einzelnen zu sprechen komme, möchte ich Ihnen anhand einer Tabelle zeigen, in welchem Maße die Fertilität der Ratten von der Dauer des Vitaminentzuges abhängig ist.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Fertilität proportional zur Dauer des Vitaminentzuges abnimmt. Wird eines der hier vermerkten Vitamine 35 oder 28 Tage vor der Paarung entzogen, so sind die Tiere praktisch steril. Beginnt der Vitaminentzug am 13. Tag vor der Paarung, so ist der Prozentsatz der trächtig werdenden Tiere für die angeführten Vitamine verschieden groß.

Fertilität von Rattenweibchen bei Entzug eines Vitamins

Entzogenes Vitamin	Beginn der Mangelernährung					
	35 Tage vor der Paarung		28 Tage vor der Paarung		13 Tage vor der Paarung	
	Anzahl der Tiere	Trächtig geworden %	Anzahl der Tiere	Trächtig geworden %	Anzahl der Tiere	Trächtig geworden %
Thiamin (B_1)	20	0	20	0	40	17
Riboflavin (B_2)	20	0	20	0	60	45
Pyridoxin (B_6)	20	0	20	0	60	33
Pantothensäure	20	0	20	0	30	47
Kontrollgruppen:					Anzahl der Tiere	Trächtig geworden %
Vitaminfreie, synthetische Kost und alle nötigen Vitamine					20	75
Normale Kost					40	80

Die beiden Kontrollgruppen unterscheiden sich nicht wesentlich ($P > 0,9$) und dürfen zusammengefaßt werden. Die Fertilitätsunterschiede zu allen übrigen Gruppen sind statistisch gesichert ($P < 0,01$). Der Unterschied zwischen 13tägiger und 28tägiger Mangelernährung ist für Riboflavin, Pyridoxin und Pantothensäure gesichert ($P < 0,01$), für Thiamin schwach gesichert ($P < 0,05$)

Zum **T r ä c h t i g k e i t s n a c h w e i s** und zur Kontrolle des Trächtigkeitsverlaufes dienten folgende Kriterien:

Tägliche Gewichtsbestimmung,
Erythrozytentest am 13. Tag nach der Paarung,
makroskopische Untersuchung der Uteri zu verschiedenen Zeitpunkten der Trächtigkeit.

Aus der Gruppe der Vitamine des B-Komplexes möchte ich das Vitamin B_1 nur kurz streifen, das Vitamin B_2 hingegen ausführlicher besprechen. Der Entzug dieses Vitamins führt nämlich zu den mannigfaltigsten und deutlichsten Mangelsymptomen.

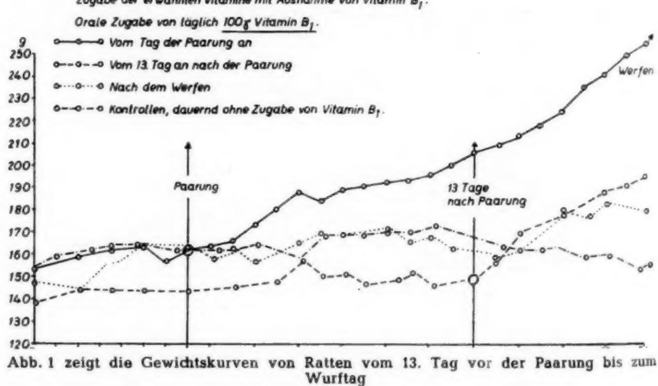


Abb. 1 zeigt die Gewichtskurven von Ratten vom 13. Tag vor der Paarung bis zum Wurftag

In der

G r u p p e 1 erhielten die Tiere das ihnen entzogene Vitamin B_1 vom Tag der Paarung an, in der
G r u p p e 2 vom 13. Tag nach der Paarung, in der
G r u p p e 3 erst nach dem Werfen, in der
G r u p p e 4 überhaupt nicht zugelegt.

R a t t e n, d i e g e w o r f e n h a b e n (Abb. 1): Die Gewichtskurve der Ratten, die das fehlende Vitamin B_1 in Tagesdosen von 100 γ vom Paarungstag an wieder erhalten (Gruppe 1), steigt bis zum Werfen ziemlich steil an. Die Gewichtszunahme beträgt annähernd 100 g. Bei den Ratten, die das fehlende Vitamin in Tagesdosen von 100 γ erstmals vom 13. Tag nach der Paarung wieder zugelegt bekommen (Gruppe 2), erfolgt von

[1]) 100 g der Salzmischung enthalten: Natriumchlorid 5 g, Kalziumlaktat 35 g, Kalziumphosphat (Tri) 15 g, Eisenzitrat (Ferri) 3,21 g, Kaliumjodid 0,09 g, Kupfersulfat 0,03 g, Magnesiumsulfat 5,5 g, Kaliumphosphat 26,53 g, Natriumphosphat 9,6 g, Zinkkarbonat 0,02 g, Mangansulfat 0,02 g, Natriumfluorid 0,003 g = 100,003 g.

[2]) 400 γ Vitamin B_2 entsprechen der 20fachen, der für die wachsende Ratte notwendigen Menge. Nur in den ersten Versuchen wurde diese Dosis verabfolgt, nachher die 10fache Menge = 200 γ, die ebenso wirksam war.

diesem Tag an bis zum Werfen eine durchschnittliche Gewichtszunahme von ca. 40 g. In Gruppen 3 und 4 (ohne Vitaminzulage während der Trächtigkeit) verlaufen die Gewichtskurven bis zum Werfen ziemlich flach.

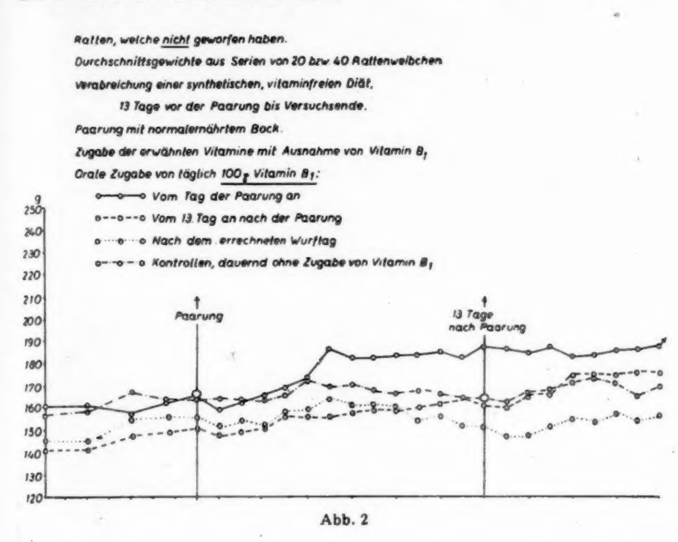


Abb. 2

R a t t e n , d i e n i c h t g e w o r f e n h a b e n (Abb. 2): Zum Vergleich haben wir auch Gewichtskurven von Ratten angelegt, die unter denselben Versuchsbedingungen standen, zum Teil trächtig wurden, aber keine Jungen warfen. Die Tiere der Gruppe 1, die das fehlende Vitamin B_1 vom Paarungstag an wieder erhielten, nahmen nur in den ersten 8 Tagen deutlich an Gewicht zu (durchschnittlich 28 g). In den beiden folgenden Wochen blieb das Gewicht mehr oder weniger konstant. Die Tiere der Gruppe 2, die das fehlende Vitamin erstmals vom 13. Tag nach der Paarung an wieder erhielten, nahmen bis zum 21. Tag nach der Paarung (errechneter Wurftag) durchschnittlich um 20 g zu.

Bei den Tieren der Gruppe 3, die ohne Vitaminzulage während der Trächtigkeit blieben, verlief die Gewichtskurve bis zum 14. Tag nach der Paarung ziemlich flach. Zwischen dem 14. und 21. Tag nahmen die Tiere durchschnittlich um 15 g an Gewicht zu. Die Ratten der Versuchsgruppe 4 nahmen wechselnd etwas an Gewicht zu oder ab.

Die deutlichen Unterschiede der Gewichtskurven von Tieren, die lebende Junge warfen, gegenüber Tieren, die keine Jungen warfen, bestätigen die Annahme, daß die Gewichtszunahme im wesentlichen durch die Entwicklung der Föten bedingt ist und nicht durch Vermehrung mütterlichen Gewebes. Der flache Verlauf der Gewichtskurven bei den Vitaminmangeltieren weist also auf eine Störung in der Entwicklung der Föten hin. Das Ansteigen der Gewichtskurve vom Tag der Vitaminzulage an zeigt deutlich den Einfluß des geprüften Vitamins auf das Wachstum der Föten.

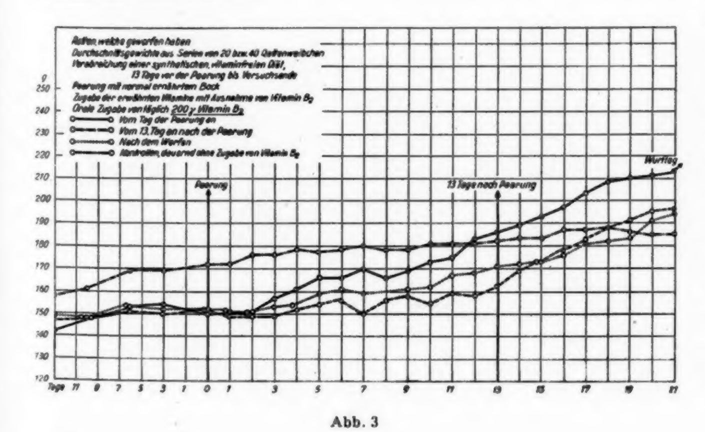


Abb. 3

Bei Vitamin B_2-Entzug sind die Gewichtsunterschiede in den einzelnen Versuchsgruppen nicht so ausgeprägt (Abb. 3). Leider können wir uns heute noch keine Erklärung für dieses Phänomen geben. Möglicherweise spielen dabei synergistische Beziehungen zwischen den einzelnen Vitaminen eine Rolle, die wohl das Gewicht günstig beeinflussen, jedoch die Entstehung von Mißbildungen nicht verhindern können.

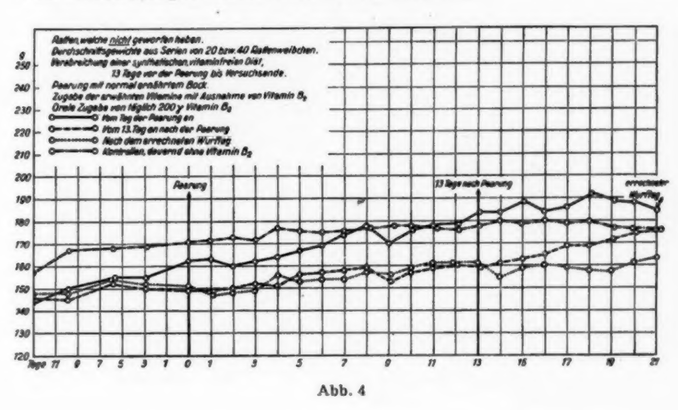


Abb. 4

Abb. 4 zeigt Gewichtskurven von Ratten, die unter denselben Versuchsbedingungen standen, aber keine lebenden Jungen zur Welt brachten. Die Gewichtsschwankungen, die besonders deutlich bei den Tieren der Gruppe 1 sind, zeigen, daß Trächtigkeit bestand, die Föten jedoch resorbiert bzw. abortiert wurden.

In allen Versuchsgruppen wurden die **Uteri** von Tieren zwischen dem 16. und 20. Tag der Trächtigkeit makroskopisch untersucht. Dies gab uns Aufschluß über das Vorliegen einer Trächtigkeit, Resorption oder Abortus der Föten, sowie über das Vorhandensein von Mißbildungen, die uns sonst entgangen wären.

Die folgenden Abbildungen zeigen Uteri von normal ernährten oder Vitaminmangel-Ratten an verschiedenen Tagen der Trächtigkeit, sowie einige Präparate von neugeborenen Ratten, deren Mütter vom 13. Tag vor der Paarung an bis zum 13. Tag nach der Paarung bzw. bis zum Wurftag kein Vitamin B_2 erhalten hatten. Es handelt sich um eine Färbung des Skeletts in durchsichtigen Weichteilen. Die Herstellung derartiger Präparate ist bereits 1897 von S c h u l t z e (22) und 1914 von S p a l t e h o l z (23) beschrieben worden. Amerikanische Autoren haben sie später in einigen Punkten verbessert (24—26).

Die besprochenen pränatalen Schädigungen beim Embryo sind auch nach unseren Untersuchungen nicht immer spezifisch für den Mangel an einem bestimmten Vitamin. Ödeme, Klumpfüße, Exenzephalie und Hämorrhagien werden bei Mangel an Vitamin B_1, B_6, Pantothensäure und Folsäure beobachtet, während Kieferspalten, Syndaktylie, Fusion der Rippen und der Ossifikationszentren des Sternums, sowie verkürzte Unterarm- und Unterschenkelknochen nur bei Vitamin B_2-Mangel des Muttertiers festgestellt wurden.

Welcher Art die Stoffwechselstörungen sind, die bei Mangel an Vitamin B_2 sich entwickeln, wissen wir heute noch nicht. Die im Tierexperiment gemachte Beobachtung, daß bei der Ratte z. B. Gaumenspalten nicht nur durch Erbfaktoren, sondern auch durch Mangel an Vitamin B_2 bedingt sein können, wobei die „Phänokopie" der erblichen Form sehr ähnlich ist, zeigt deutlich, wie komplex die ätiologischen Faktoren sind, die zu diesen Mißbildungen führen. Soviel läßt sich aber heute schon sagen, daß bei der Ratte Fertilität, Trächtigkeitsverlauf, Entwicklung der Embryonen und Aufzucht der Jungen nicht nur von einer kalorisch vollwertigen Diät, sondern ebenso von einer genügenden und richtig dosierten Zulage an fett- und wasserlöslichen Vitaminen abhängig sind.

DK 612.392.013:591.16



Abb. 5a: Uterus einer normal ernährten Ratte v. 7.—9. Tag d. Trächtigkeit



Abb. 5b: Uterus einer Vitamin-B_2-Mangel-Ratte vom 7.—9. Tag der Trächtigkeit



Abb. 6a: Uterus einer normal ernährten Ratte vom 19.—21. Tag der Trächtigkeit



Abb. 6b: Uterus einer Vitamin-B_2-Mangel-Ratte vom 19.—21. Tag der Trächtigkeit



Abb. 7a: Normaler Fötus am 20. Tag der Trächtigkeit. Muttertier erhielt die erwähnte Diät und die angegebenen Vitaminzulagen



Abb. 8a: Normaler Oberkiefer einer neugeborenen Ratte. Muttertier erhielt die beschriebene Diät und die erwähnten Vitamine

Abb. 8b: Oberkiefer einer neugeborenen Ratte, deren Mutter vom 13. Tag vor der Paarung bis zum Wurftag kein Vitamin B_2 erhielt (Kieferspalte)



Abb. 7b: 14 Tage alter Fötus. Verzögerte Entwicklung und Mißbildungen. Muttertier erhielt vom 13. Tag vor der Paarung an kein Vitamin B_2



Abb. 9a: Normale Pfote einer neugeborenen Ratte, deren Mutter die beschriebene Diät und erwähnten Vitamine erhielt



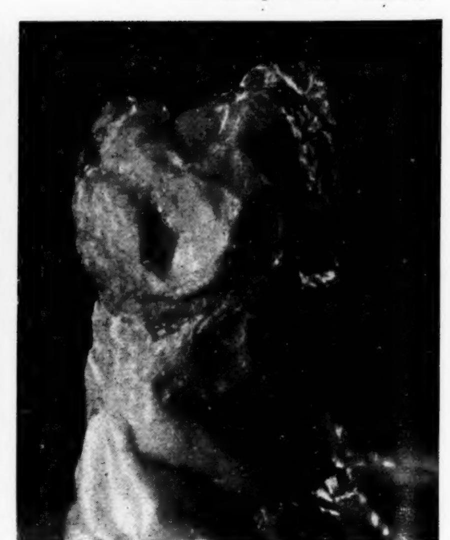


Abb. 9b u. c. Pfoten von neugeborenen Ratten, deren Mütter vom 13. Tag vor der Paarung bis zum Wurftag kein Vitamin B_2 erhielten (Syndaktylie)

Schrifttum: 1. Evans, H. M., Bishop, K. S.: Science N. Y., 56 (1922), S. 650. — 2. Gregg, N. M.: Transact. Ophth. Soc. Australia, 3 (1942), S. 35. — 3. Hale, F.: J. Heredity, 24 (1933), S. 105. — 4. Warkany, J., Nelson, R. C.: Science, N. Y., 92 (1940), S. 383. — 5. Warkany, J., Nelson, R. C.: Anat. Rec., 79 (1941), S. 83. — 6. Warkany, J., Nelson, R. C., Schraffenberger, E.: J. Bone Surg., 25 (1943), S. 261. — 7. Warkany, J., Nelson, R. C., Schraffenberger, E.: J. Dis. Child., 65 (1943), S. 882. — 8. Warkany, J., Schraffenberger, E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 57 (1944), S. 49. — 9. Warkany, J., Schraffenberger, E.: Arch. Ophth., 35 (1946), S. 150. — 10. Warkany, J., Roth, C. B.: J. Nutrit., 35 (1948), S. 1. — 11. Wilson, J. G., Warkany, J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 64 (1947), S. 419. — 12. Warkany, J., Schraffenberger, E.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54 (1943), S. 92. — 13. Warkany, J., Schraffenberger, E.: J. Nutrit., 27 (1944), S. 477. — 14. Warkany, J., Nelson, R. C.: J. Nutrit., 23 (1942), S. 321. — 15. Giroud, A., Boisselot, J.: Arch. franç. pédiatr., 4 (1947), S. 1. — 16. Giroud, A., Ettori, J., Lévi, G., Boisselot, J.: Zschr. Vitaminforsch., Bern, 21 (1949), S. 261. — 17. Giroud, A., Lévi, G., Lefebvres-Boisselot, J.: Zschr. Vitaminforsch., Bern, 22 (1950), S. 308. — 18. Giroud, A., Lefebvres, J.: Compt rend. Soc. biol., 145 (1951), S. 526. — 19. Lefebvres-Boisselot, J.: Ann. Méd., Paris, 52 (1951), S. 225. — 20. Giroud, A.: Etude Néo-natales, 1 (1952), S. 13. — 21. Demole, V., Cahen, P., Pfaltz, H.: Klin. Wschr., 14 (1953), S. 966. — 22. Schultze, O.: Anat. Anz., 13 (1897), S. 3. — 23. Spalteholz, W.: „Über das Durchsichtigmachen von menschlichen und tierischen Präparaten." 2. Aufl. 1914, Hirzel, Leipzig. — 24. Dawson, A. B.: Stain Techn., 1 (1926), S. 123. — 25. Williams, T. W.: Stain Techn., 15 (1940), S. 23. — 26. True, R. M.: Stain Techn., 21 (1946), S. 107.



Abb. 10a: Aufhellungspräparat einer normalen neugeborenen Ratte. Radius und Ulna deutlich sichtbar. Tibia und Fibula nicht gesondert sichtbar wegen der Lage des Präparates. Normale Entwicklung des Ober- und Unterkiefers. Mittelhand-, Mittelfuß- und Zehenknochen sowie Schwanzwirbel deutlich sichtbar

Summary: The significance of vitamins in the normal course of pregnancy of the rat is discussed. Connections between vitamin deficiency of the mother animal and damages to the foetus are pointed out. Female rats which during pregnancy and lactation were fed with food deficient in one of the B vitamins, revealed considerably decreased fertility. Their foetuses often developed anomalies or malformations. The weight of the new-born animals is diminished, and their mortality increased. According to our investigations the prenatal damages to the embryo are not always specific for the deficiency of a certain vitamin. Oedema, clubfeet, exencephalia and haemorrhages were observed under deficiency of the following: Vitamin B_1, B_6, pantothenic acid and folic acid. Fissure of the jaw and other disturbances of ossification were observed only in cases of vitamin B_2 deficiency in the mother animal. In rats for instance fissures of the palate can be due not only to hereditary factors but also to vitamin B_2 deficiency; this shows how complex the aetiological factors can be which can lead to these malformations. Fertility, course of pregnancy, development of the embryo and rearing of the young animals depend not only on a high caloric diet, but also on a sufficient and properly dosed addition of vitamins in the diet.

Résumé: Chez des rates pleines soumises à un régime déficient en vitamine B les fœtus présentent des troubles de la croissance. Des malformations furent observées chez les fœtus dont les mères avaient reçu un régime carencé en vitamines B_1, B_2, B_6, acide pantothénique ou en acide folique. Certaines de ces malformations ne furent observées que dans les carences en vitamine B_2. Une déficience en vitamine B_2 influence moins l'augmentation pondérale des fœtus que la vitamine B_1. Des rates ayant reçu un régime où manquait une des vitamines suivantes: B_1, B_2, B_6 ou acide panthothénique ne devinrent jamais gravides.

Anschr. d. Verf.: Basel (Schweiz), Medizinische Laboratorien, F. Hoffmann-La Roche & Cie. A. G.



Abb. 10b: Neugeborene Ratte, deren Mutter vom 13. Tag vor der Paarung bis zur Paarung kein Vitamin B_2 erhielt. — Tibia fehlt links, rechts Spur vorhanden, Mittelhandknochen und Fingerknochen nur teilweise vorhanden, ebenso Mittelfuß- und Zehenknochen



Abb. 10c: Neugeborene Ratte, deren Mutter vom 13. Tag vor der Paarung bis zum 13. Tag nach der Paarung kein Vitamin B_2 erhielt. Radius und Ulna verkürzt, Mittelhand- und Fingerknochen nur angedeutet, von Tibia und Fibula je eine Spur vorhanden, Mittelfuß- und Zehenknochen fehlen gänzlich



Abb. 10d: Neugeborene Ratte, deren Mutter vom 13. Tag vor der Paarung bis zum 13. Tag nach der Paarung kein Vitamin B_2 erhielt. Radius und Ulna fehlen. Spuren von Mittelhand- und Fingerknochen vorhanden, ebenso von Tibia und Fibula. Mittelfußknochen fehlen. Zehenknochen z. T. sichtbar (Syndaktylie). Rippenende deutlich verdickt. Fusion der Ossifikationszentren des Sternums

Ärztliche Fortbildung

Aus der chir. Abtlg. des St.-Bernwards-Krankenhauses, Hildesheim (Chefarzt: Dr. med. habil. W. *Geisthövel*)

Änderung des Zeitpunktes in der Indikationsstellung zu operativen Eingriffen auf Grund neuerer medizinischer Erkenntnisse

von Dr. med. *Otto Paulitschek*

Zusammenfassung Die Wahl des günstigsten Zeitpunktes für einen operativen Eingriff ist mitbestimmend für den Erfolg der ärztlichen Tätigkeit. Die Fortschritte in der Medizin haben in den letzten Jahrzehnten vielfach auch zur Änderung des günstigsten Operationstermines geführt. Es werden nur die Krankheiten besprochen, bei denen sich die neuen Verhältnisse besonders auswirken. Teilweise muß auf die Differenzierung einzelner Krankheitsbilder und -stadien näher eingegangen werden. Besonders dem praktischen Arzt soll durch diese Zusammenstellung ein Leitfaden bei der selbständigen Behandlung oder bei der Frage der zeitgerechten Krankenhauseinweisung gegeben werden. Die Arbeit soll als Beitrag dazu dienen, sowohl verspätete als auch verfrühte Eingriffe und damit Fehler zu vermeiden.

Sinn dieser Ausführungen soll es nicht sein, auf die als dringlich allgemein bekannten Operationen hinzuweisen, sondern es werden diejenigen besprochen, bei denen durch den Wandel und die fortschrittliche Entwicklung besonders in den letzten Jahren häufig Unklarheit besteht über den günstigsten Zeitpunkt des Operationstermins und somit der Krankenhauseinweisung. In manchen Fällen schien es angebracht, auf das klinische Bild näher einzugehen, da nur seine strenge Unterscheidung eine zeitgerechte Anzeigestellung ermöglicht. Verschiedene Ansichten, welche bei vergleichender Durchsicht des Schrifttums auffallen, werden bei der Entscheidung auch die gegebenen äußeren Verhältnisse berücksichtigen lassen.

Folgende wichtige Tatsachen haben die **Verlegung des Zeitpunktes** herbeigeführt:

1. ließen Praxis und wissenschaftliche Forschung mehr Erfahrungen sammeln und erreichten besseres Wissen über Art, Entstehung und Verhütung von Leiden. Entwicklungsgeschichtliche Erkenntnisse in der Behandlung, z. B. der kongenitalen Anomalien, brachten neue Gesichtspunkte für die Wahl des Operationstermins. In der Alterschirurgie wurde die früher mit Recht bestehende Zurückhaltung und Scheu bei vielen Praktikern zu einem Teil überwunden;

2. ist die Wundinfektion durch Sulfonamide, Antibiotika und Tuberkulostatika zurückgedrängt worden. Unter dem Schutz dieser Mittel können dem Körper manchmal Eingriffe eher zugemutet werden, in anderen Fällen berechtigt ihre Anwendung zu konservativem Verhalten, so daß die Operation als letzter Ausweg nach vorausgegangener erfolgloser Behandlung mit diesen Mitteln angesetzt werden muß;

3. gelang es, in der Schockprophylaxe und -bekämpfung größere Fortschritte zu erreichen. Die Einrichtung der Blutbank, Organisation des Blutspenderwesens, Einführung von Blutersatzstoffen und in der letzten Zeit auch intraarterielle Bluttransfusionen haben neue therapeutische Möglichkeiten geschaffen. Wir können z. B. bei frisch eingelieferten, sich im Schock befindenden Unfallverletzten die operative Versorgung um so eher durchführen, je früher diese Krise überwunden ist. Während man vor einigen Jahrzehnten noch mit dem „klinischen Blick" den Zeitpunkt bestimmt hat, helfen uns heute Untersuchungsmethoden, die von Rehn gezeichnete „Operationsgefährdung" sicherer zu beurteilen;

4. sind moderne Narkoseverfahren ausgebaut worden, durch die sich der Eingriff für den Patienten schonender, d. h. mit weniger Risiko gestalten läßt. Sie sind auch kleineren Krankenanstalten zugänglich gemacht worden.

Es ist also festzustellen, daß durch die erwähnten Fortschritte der Operationstermin sowohl vorverlegt als auch hinausgeschoben worden ist.

Beeinflußt wird die Zeitwahl von der Person des behandelnden Arztes, d. h. von seiner ärztlichen Qualität und andererseits auch von der Person des Patienten mit den verschiedenen charakterlichen, konstitutionellen Eigenschaften und seiner Mentalität. Was sich der Arzt, besonders der praktische Arzt, in eiligen Fällen vornehmen will oder soll, und wann er die Operation ansetzt, hängt weitgehend von seinem eigenen Können ab. Der Operationstermin kann mitbestimmend für die Art des vorzunehmenden Eingriffes sein. Die Kunst des Meisters äußert sich nicht nur in der Fähigkeit, die Größe des Eingriffes zu beschränken, sondern auch in dem verantwortungsvollen Vermögen, den Mittelweg zwischen Draufgängertum und ängstlicher Zurückhaltung zu finden. Er wird sich nicht allzusehr von der sogenannten sozialen Indikation leiten lassen: das Bemühen, den Patienten möglichst bald aus seiner Arbeitsunfähigkeit oder Invalidität zu befreien, soll ihn nicht verleiten, einen Eingriff ohne die nötige Vorbereitung zu früh vorzunehmen.

Oft wird es nötig sein, die Zeitbestimmung des Eingriffes dem Patienten selbst zu überlassen, z. B. wird man bei notwendig werdenden Arthrodesen den Zeitpunkt am besten herausfinden, wenn dem Kranken dargelegt wird, daß die Schmerzen mit einer Operation genommen werden können, der Eingriff aber groß und nicht ungefährlich für ihn ist. Für den Patienten wird dann das Ausmaß der Schmerzen bei seinem Entschluß zur Operation mitbestimmend sein. Sensationelle Berichte der Presse von der Wunderwirkung der Sulfonamide, der Antibiotika wie auch der angeblich erfolgreichen Krebsmittel lassen den Laien oft den günstigsten Zeitpunkt zum Eingriff verpassen. Neben Ängstlichkeit treibt in manchen Fällen der Stolz des Patienten, „sich nicht unterkriegen zu lassen", zum verhängnisvollen Zuwarten, wodurch gute Aussichten verlorengehen.

Vor manchen Eingriffen muß erst ein seelischer Kontakt zwischen Arzt und Patient hergestellt sein. Diese Fühlungnahme wirkt sich bei vegetativ labilen, hypochondrischen oder hyperthyreotischen Patienten besonders günstig aus.

Bei lebensnotwendigen Eingriffen dagegen kann nicht viel Rücksicht auf den **Zustand des Operationsgebietes** oder der **Begleitumstände** genommen werden. Wählerischer und peinlicher sind wir bei aufschiebbaren Operationen. Allgemein kann gesagt werden, daß orthopädische Leiden nie eine dringliche Indikation zur Operation geben, sondern der Zeitpunkt möglichst alle Fragen (Allgemeinzustand, Jahreszeit, entzündungsfreies Operationsgebiet) berücksichtigen läßt. Leidet der Mensch z. B. an einem Ekzem oder einer bakteriellen Erkrankung im Operationsgebiet, dann lassen sich derartige Eingriffe bis zur restlosen Abheilung verschieben. Andererseits wird man nicht mit dringlichen Operationen, z. B. bei Erkältungen oder Darmkatarrhen, bis zum völligen Wohlbefinden des Kranken warten. Von mancher Seite wurde angeraten, Struma-, Magen- und Gallenblasenoperationen möglichst im Sommer vorzunehmen, da in dieser Jahreszeit mit weniger Erkältungskrankheiten zu rechnen und die Gefahr einer postoperativen Pneumonie geringer sei als im Winter. In gleiche Richtung geht auch die zeitlich günstige Auswahl für Operationstermine aus Gründen der Vermeidung von Thrombophlebitiden und Embolien, die bekanntlich jahreszeitlich häufiger besonders in den südlichen Gegenden Deutschlands auftreten. Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß Magen-Darm-Verstimmungen besonders bei sommerlicher Hitze auftreten. Bei Grippeepidemien ist mit größerer Infektionsbereitschaft im postoperativen Verlauf zu rechnen. Im ganzen muß man sich in der Praxis doch den gegebenen Verhältnissen anpassen.

Abdominelle Operationen sollen bei Frauen während der Menses im allgemeinen wegen der größeren Blutungsneigung gemieden werden.

Hat sich ein Patient zu einem operativen Eingriff entschlossen, so sollte dieser nicht verschoben werden. Für wertlos müssen in manchen Fällen Erholungskuren vor operativen Eingriffen (z. B. Gallensteine oder Konkremente in den harnableitenden Organen) angesehen werden, da sie infolge der Ängstlichkeit der Patienten keinen wesentlichen Erfolg haben und durch sie der Zeitpunkt des Eingriffes unnötig verschoben wird, andererseits soll z. B. bei Nierentuberkulose eine Besserung des Allgemeinzustandes erstrebt werden.

Häufig besteht eine zwingende Abhängigkeit des Operationstermins vom Verlauf des Grundleidens bei der operativen Behandlung der Folgeerscheinungen. So ist z. B. beim Diabetes mellitus die Blutzuckerhöhe, die Diät- und Insulineinstellung auch mitbestimmend beim Festlegen des Zeitpunktes für den Eingriff. Bei schwierigen Fällen soll der Blutzucker mindestens ein bis zwei Wochen auf günstiger Höhe gehalten und konstant geblieben sein, selbstverständlich vorausgesetzt, daß der Eingriff aufschiebbar ist. Infolge der Hyperglykämie des Gewebes wird ein empfänglicher Nährboden für Krankheitserreger geschaffen und auf Grund der mit ihr verbundenen Kreislaufstörungen innerhalb des Gewebes die natürliche Widerstandskraft vermindert.

Nach Entfernung kariöser Zähne soll die nicht dringliche Operation möglichst aufgeschoben werden, da das aufgerissene Zahnbett einen aktiven Streuherd bedeutet und sich ungünstig auf die Heilung der Operationswunde auswirken dürfte.

Nunmehr möchten wir uns den Operationsterminen im einzelnen zuwenden. In der **Kinderchirurgie** werden bei Neugeborenen und Säuglingen Anomalien besonders im Verdauungstraktus übersehen, weil leider an ihre Möglichkeit oft nicht gedacht wird. So stellen Erbrechen, Zyanose, asphyktische Anfälle, kein Abgang von Mekonium oder Stuhlverhaltung meist alarmierende Symptome dar, hinter denen sich ein lebensbedrohlicher Zustand verbirgt. Bei der heutigen diagnostischen Möglichkeit kann der lebensrettende Eingriff rechtzeitig durchgeführt werden, z. B. bei der angeborenen Ösophagusatresie, den Zwerchfellhernien, bei Anomalien des Darmes, beim Mekonium-Ileus. Rehbein schreibt: „Auch die in der Bevölkerung herrschende Ansicht, ein Neugeborenes sei zu zart, um eine große Operation durchzustehen, wird durch die Tatsache (der erzielten Erfolge) widerlegt." Im Gegensatz zu den Darmatresien soll die Gallengangsatresie, bei der sich meist der Ikterus an den Neugeborenen-Ikterus anschließt, nicht sofort operativ angegangen werden, da die Diagnose erst nach 5—6 Wochen festgelegt werden kann. Nabelschnurhernien müssen noch vor Eintrocknung der Whartonschen Sulze beseitigt werden.

Bei **Meningo- und Enzephalozele** rät Okonek möglichst das erste Jahr abzuwarten, da dann die Belastung der Operation und der Liquorverlust besser vertragen werden.

Spaltbildungen der Wirbelsäule werden jetzt unter besonderer Berücksichtigung der Seiten- und Bauchlage bei leichter Beckenhochlagerung möglichst konservativ behandelt. Ziehen wir jedoch den operativen Verschluß vor, wozu uns die schwierige Pflege und Gefahr einer Meningitis in manchen Fällen bestimmen, dann operieren wir in den ersten Lebenstagen. Wir müssen allerdings die von anderer Seite geäußerte Ansicht bestätigen, daß meist nur eine kurze Lebensdauer erreicht wird.

Bei der Behandlung der **spastisch-hypertrophischen Pylorusstenose** wird nur eine sich ergänzende Zusammenarbeit zwischen Chirurgen und Pädiater einen günstigen Termin zum operativen Eingriff finden lassen. Goebel möchte die konservative Therapie nicht länger als 5 Tage durchgeführt haben und verlangt in dieser Zeit eine gleichmäßige Gewichtszunahme. Reimold und Zenker sind grundsätzlich für eine Frühoperation auch leichterer Fälle. Die Zurückhaltung der Kinderklinik war in früheren Jahrzehnten begreiflich, als die operative Behandlung des damals Pylorusstenose genannten Leidens im Anlegen einer Gastroenterostomie bestand, einem für den Säugling oder Neugeborenen sehr belastenden Eingriff. Die Einführung der Weber-Rammstedt-Methode hat „die Anzeigestellung zur frühzeitigen Operation weitergesteckt". Wir erreichen mit der Frühoperation gute Erfolge. Mit der Verzögerung der Indikationsstellung sinken die Erfolgsaussichten. Die Kinder können bei operativer Behandlung eher entlassen werden als bei konservativer.

Bei Behandlung der **kongenitalen Hüftgelenksluxation** werden gute anatomische und funktionelle Ergebnisse durch die Sofortbehandlung im Säuglings- und Kleinkindesalter erreicht. Spätere Einrenkungen haben eine ungünstigere Prognose, nicht nur wegen des größeren muskulären Widerstandes und interponierter Weichteile, sondern auch infolge geringerer Formationskraft des Gelenkes (Exner).

Die unblutige Behandlung soll allgemein bei einseitigen Luxationen bis zum 10., bei doppelseitigen Leiden bis zum 6. Lebensjahr durchgeführt worden sein. Nach diesem Zeitpunkt kommt nur noch die blutige Behandlung in Frage. Die Pfannendachplastik wird von Hackenbrock bei der reluxierenden kindlichen Hüfte empfohlen, wenn sich vier Jahre nach der Einrichtung noch kein ausreichendes Pfannendach gebildet hat. Nach Schede soll das 7. Lebensjahr für die Pfannendachplastik angezeigt sein.

Die Resultate der muskulären **Schiefhalsoperationen** sind um so günstiger, je früher der Eingriff vorgenommen wird, am günstigsten vom 24. bis 28. Lebensmonat. Wir operieren die Kinder auch bereits nach Ablauf des 1. Jahres. Jenseits des 16. Lebensjahres kommt man nicht mehr mit der Myotomie aus, die Maßnahmen werden komplizierter, die orthopädische Nachbehandlung muß intensiver durchgeführt werden. Trotzdem werden meist keine zufriedenstellenden Ergebnisse aufgewiesen, da sich bereits bestehende Asymmetrien des Gesichtes auswirken.

Die Beseitigung der häutigen **Syndaktylie** wird nach Hellner am günstigsten im 6.—10. Lebensmonat durchgeführt. Andere Chirurgen verschieben den Operationstermin bis nach Ablauf des 2. Lebensjahres, da dann „die dicken Händchen etwas gestrecktere Form angenommen haben".

Das fixierende **Zungenbändchen** kann schon in den ersten Lebensmonaten mit einem Scherenschlag durchtrennt werden.

Bei den **Spaltbildungen des Gesichts** ist für die Wahl des Operationstermines auch die Ausrichtung der chirurgischen Schule maßgebend. Trotz der Ernährungsschwierigkeiten soll beim Neugeborenen zunächst ein Mindestgewicht von 8 Pfund erreicht werden, um dann den günstigsten Operationstermin etwa nach der 8.—10. Lebenswoche zu bekommen. Dieses Lebensalter gilt für alle Spaltbildungen des Gesichtes, auch für Kieferkerben und Lippenspalte. Nicht normal entwickelte oder schwache Kinder müssen vorher vom Kinderfacharzt betreut werden, damit sie die postoperativ schwierige Ernährung mit gewissen Reserven besser überstehen.

Mit dem Entwicklungsalter ändern sich die Größenverhältnisse, der Zahnbestand, die Festigkeit der Gewebsschichten. Es ist verständlich, daß man nach Wahl des Operationstermines auch wechselnde Zustandsbilder beim Eingriff berücksichtigen muß. Nachdem Kiefer befürchtet hatte, daß im 2. und 3. Lebensjahr durch Bildung eines narbigen Gaumens eine Kontraktur der Zahnreihen entstehe, wird neuerdings wieder das 5. und 6. Lebensjahr als das günstigste Operationsalter der **Gaumenspalte** angegeben. Gegen den eben erwähnten Termin, als sogenannte Spät-Operation bezeichnet, wird für einen früheren operativen Eingriff geltend gemacht, daß die Kinder ab 3. Lebensjahr bei korrigiertem Gaumen sich selbst die richtige Sprache aneignen können, während im späteren Alter eine Umschulung erforderlich ist.

Die Einstellung zur operativen Beseitigung der kindlichen Leistenbrüche geht besonders zwischen Chirurgen und Kinderarzt auseinander. Bei allen sonst gesunden Kindern ist die Operation an sich in jedem Alter angezeigt. Sie wird um so dringlicher sein, wenn die Hernie innerhalb

der ersten Wochen und Monate nicht verschwindet, sich vergrößert oder sogar einklemmt. Manche Chirurgen sehen die Operation vor dem 1. Lebensjahr als Ausnahme an. Es empfiehlt sich, mit der Operation bis zum 2. oder 3. Lebensjahr zu warten, da manche Leistenbrüche von selbst oder unter Anwendung des weichen Wollbandes abheilen. Der Zeitpunkt der Operation steht für uns nicht so sehr im Vordergrund, wichtiger ist es zu wissen, wann ein Kind unbedingt operiert werden muß und wann man es nicht operieren darf. Ein eingeklemmter Leistenbruch muß operiert werden, wenn er nicht reponibel ist. Der Repositionsversuch kann bis zu 12 Stunden nach der Inkarzeration unternommen werden. Wenn auch beim Kind die Darmschädigung bei der Einklemmung seltener ist, so soll aber nicht unnötig kostbare Zeit vergeudet werden.

Mit der operativen Behandlung einer **Phimose** im Säuglingsalter sollte man zurückhaltend sein, da einfaches Zurückstreifen der Vorhaut und Lösung von Verklebungen mit der glans penis oft ausreichend sind. Wir haben wiederholt die Beobachtung gemacht, daß unnütze Einweisungen von Hausärzten zu vermeiden wären, wenn man vorher den Versuch einer einfachen Dehnung unternommen hätte.

Man darf nicht vergessen, daß im Säuglingsalter phimoseähnliche Veränderungen des Präputiums physiologisch sind. Bei angeborener Paraphimose muß unbedingt abgewartet werden, bis die entzündlichen Veränderungen abgeklungen sind, d. h. man versucht erst, die Paraphimose durch die angegebenen mannigfaltigen Manipulationen zu beseitigen und schließt die Phimose-Operation erst an, wenn alle entzündlichen Veränderungen verschwunden sind.

Die **Hypospadie** wird heute in zwei Phasen beseitigt, und zwar sollte nach G e l b k e dabei berücksichtigt werden, daß die Aufrichtung (1. Phase) im Alter von 1—1½ Jahren vorgenommen wird, damit die Glans in normaler Weise wächst. Der 2. operative Akt (Beseitigung der falschen Urethramündung) soll im Vorschulalter beseitigt sein, um nicht psychosexuelle Komplexe aufkommen zu lassen.

Die operative Beseitigung des **Leistenhodens** wird im allgemeinen am günstigsten im 10. und 11. Lebensjahr durchgeführt. Mindestens zwei bis drei Hormonkuren, die keinen sichtlichen Erfolg aufwiesen, müssen vorausgegangen sein. Es ist nicht ratsam, den Leistenhoden vor diesem Zeitpunkt operativ anzugehen, da ein großer Teil der sogenannten Leistenhoden verzögert die Wanderung in die Scrotalgegend antritt. Hoden, die nach der Pubertät noch dystopisch liegen, verfallen der Atrophie und bleiben funktionell minderwertig. Abgesehen von den oft mechanisch bedingten Beschwerden wird man auch wegen der Gefahr einer malignen Entartung nicht bis zum äußersten Zeitpunkt warten. (Fortsetzung folgt.)

DK 617—089.15

Anschr. d. Verf.: Gelsenkirchen-Buer, St.-Marien-Hospital.

Für die Praxis

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. *Max Bürger*)

Der Wert einfacher Routineuntersuchungen für die Frühdiagnose des Magenkrebses

von Dr. med. *H.-W. Höhne*

Zusammenfassung: Auf Grund unserer Erfahrungen an 323 Magenkarzinomen der letzten 10 Jahre haben von den in Klinik und Praxis zahlreich verwendeten Routineuntersuchungen folgende einen Wert für die Frühdiagnose des Magenkrebses:

1. In der Anamnese uncharakteristische lokale Beschwerden, oft über Monate, sowie Allgemeinsymptome mit Mattigkeit, Appetitmangel usw. Ein besonderes Hinweissymptom gilt uns die Angabe über Gewichtsverlust.
2. Alter des Patienten, wobei das 50. bis 70. Lebensjahr wesentlich bevorzugt ist. Es sollte jedoch stets daran gedacht werden, daß der Magenkrebs auch bei jüngeren Personen auftreten kann.
3. Nachweis von (okkultem) Blut im Stuhl, bei unseren Fällen in 90%.
4. Histaminrefraktäre Achylie bzw. Anazidität, bei unserem Krankengut in 77,5%.
5. Hypochrome Anämie mäßigen bis starken Grades, unter 70% Hb. 58,5%, bis 80% Hb. insgesamt 81,5% unserer Kranken.

Nur wenig oder kaum verwertbar für die Differentialdiagnose einer malignen Magenerkrankung sind auf Grund unserer Erfahrungen die Blutsenkung, die Untersuchung auf Milchsäure, die Leukozytenwerte sowie das Differentialblutbild. In den Fällen, wo bereits ein lokaler Tastbefund zu erheben ist, wird man kaum noch von einer Frühdiagnose sprechen können, das gleiche dürfte wohl ebenfalls für den Nachweis von Tumorzellen im Knochenmark gelten.

Ganz allgemein läßt sich also sagen, daß die sicherste Methode zum Erkennen eines Magenkrebses neben der okkulten Blutung der Tastbefund, besonders aber die Röntgenuntersuchung darstellt. Alle anderen in der Klinik geschilderten Symptome sind unzuverlässig.

Der Magenkrebs stellt auch heute noch mit 15—20% eine der häufigsten Formen des Krebses dar. Die einzig mögliche Behandlung sind radikale operative Maßnahmen. Voraussetzung für den Erfolg eines derartigen Eingriffes ist aber nur die Frühoperation bzw. die Frühdiagnose. Die Möglichkeit der operativen Behandlung ist von chirurgischer Seite in jedem Falle gegeben. Somit hängt der Erfolg weitgehend von der so frühzeitig wie möglich gestellten Diagnose ab. Für die Erkennung des Magenkarzinoms kommt dem Röntgenverfahren die größte Bedeutung zu. Daneben können Endoskopie und auch Zytologie gegebenenfalls eine weitere Klärung erbringen.

Welche Symptome und einfachen, in Klinik und Praxis üblichen und leicht durchführbaren Untersuchungsmethoden sollten uns veranlassen, an das Vorliegen eines Magenkarzinoms zu denken und bei Verdachtsfällen den Patienten intensiven diagnostischen Maßnahmen zuzuführen? Die großen Schwierigkeiten um eine frühe Erkennung des Magenkrebses bringt M. B ü r g e r in seinem Buch „Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten" in wenigen Sätzen prägnant zum Ausdruck: „... Die große Zahl der diagnostischen Methoden steht in keinem Verhältnis zu ihrem praktischen Wert ... Die lehrbuchmäßigen Symptome beziehen sich meistens auf den schon fortgeschrittenen Magenkrebs ..."

Unter dem relativ großen Krankengut der Leipziger Medizinischen Universitätsklinik wurden die **323 Magenkrebskranken** der letzten 10 Jahre von 1945 bis 1954 auf ihre klinischen Erscheinungen hin untersucht und deren Wert hinsichtlich der Frühdiagnose kritisch beurteilt. Für die Bewertung wurden nur die Aufnahmebefunde verwendet.

Unter diesen 323 Fällen zum größten Teil autoptisch, mindestens aber röntgenologisch oder operativ gesicherter Magenkarzinome waren 188 Männer und 135 Frauen, was einem G e s c h l e c h t s q u o t i e n t e n von 1,39 : 1 zugunsten der Männer entspricht. Wenn auch bei unseren Fällen das im Schrifttum allgemein angegebene Verhältnis 2 : 1 von Männern zu Frauen nicht ganz erreicht wird —, vielleicht spielt hier das durch den Krieg bedingte veränderte Bevölkerungsverhältnis eine Rolle — bleibt das Übergewicht auf der männlichen Seite noch sehr deutlich.

Beim Überblick über die A l t e r s v e r t e i l u n g finden sich die meisten Magenkrebsfälle im Zeitraum vom 50.—80. Lebensjahr, wobei das 7. Dezennium einen ganz eindeutigen Gipfelpunkt aufweist. Männer und Frauen verhalten sich dabei ganz gleichsinnig (s. Abb. 1).

Die geklagten **Beschwerden** sind meist uncharakteristisch, insbesondere weil sie bei den einzelnen Kranken ganz unterschiedlicher Natur sein können. Gesetzmäßigkeiten, wie sie vom Ulkusleiden bekannt sind, lassen sie meist vermissen. Schmerzen fehlen im allgemeinen in der Vorgeschichte. An lokalen Magenbeschwerden geben die Kranken zumeist ein wenig typisches Druckgefühl im Epigastrium an, öfter verbunden mit Völlegefühl. Demgegenüber steht eine große Anzahl von Kranken, die mehr Zeichen allgemeiner Natur, wie Schwäche, Mattigkeit, Abmagerung, Appetitmangel zum Arzt führten. Besonders hervorgehoben werden muß, daß auch bei Betrachtung unseres Krankengutes die Gewichtsabnahme zu den häufigsten anamnestischen Merkmalen gehört. Die Dauer der Magenbeschwerden, falls nicht überhaupt schon eine jahrelange Magenanamnese besteht, ist sehr unterschiedlich und liegt im Durchschnitt zwischen 2—6 Monaten. Die szirrhösen Karzinome weisen zweifellos in vielen Fällen das längste Zeitintervall bis zur Diagnosestellung auf (M. Bürger). Dort, wo bereits klassische Krebssymptome, wie Kachexie, Bluterbrechen, Stenoseerscheinungen usw. vorlagen und die sowieso kaum noch an der Diagnose eines Magenkrebses einen Zweifel lassen, dürfte es sich in den wenigsten Fällen noch um ein Frühstadium der Erkrankung handeln.

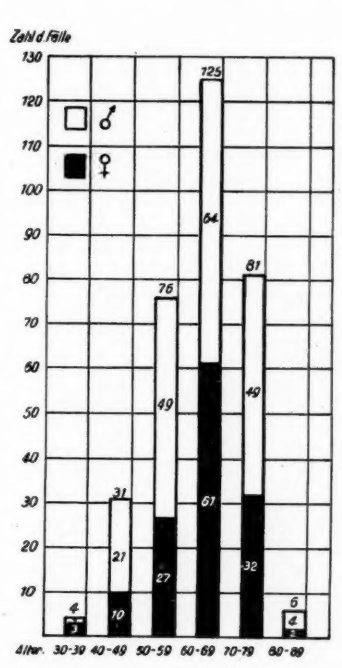


Abb. 1: Altersverteilung von 323 Magenkrebsen

Von den **klinischen Erscheinungen** bot sich uns als auffälligstes diagnostisches Symptom der Nachweis von (okkultem) **Blut im Stuhl.** In 90% der untersuchten Fälle war das Resultat bei unseren Magenkarzinomen positiv. Ähnliche Ergebnisse finden sich schon in der Literatur (Schlecht 91,7%, Konjetzny 97 bis 98%, Kade 78%, Boas 95,9%, Anschütz 94%). Die beiden Geschlechter zeigen hierbei keinen Unterschied.

Über die Verhältnisse der Säurewerte des **Magensaftes** bei Karzinomen ist schon öfter berichtet worden. Immer mit dem Hinweis, daß die anaziden Werte im Vordergrund stehen. (Friedenwald und Bryan.) Kade z. B. fand bei 200 Fällen 69% Anazidität. In einer neueren Arbeit mit noch kleinerem Material von Hornig und Aldehoff aus dem Jahre 1954 ist ein Anaziditätsprozentsatz von nur 60 angegeben.

Die Abb. 2 zeigt die Verhältnisse der Magensaftwerte bei unseren Kranken. 54,5% von diesen haben eine histamin-refraktäre Achylie und 23% eine Anazidität, zusammen also 77,5%. Bei weiteren 16% waren die Werte subazid.

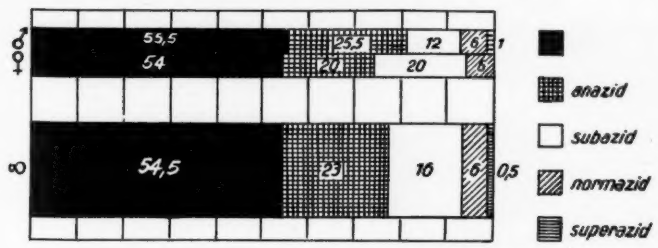


Abb. 2: Magensaftwerte bei 323 Magenkrebsen in %

Der im früheren Schrifttum für Magenkarzinom als klassisch angegebene Milchsäurenachweis hält einer kritischen Betrachtung als diagnostisch wertvoller Hinweis nicht stand. Ein Milchsäurenachweis gelang bei den von uns untersuchten Fällen recht selten. Das Fehlen der Milchsäure spricht nach unseren Erfahrungen keineswegs gegen das Vorliegen eines Karzinoms, so daß die Untersuchung auf Milchsäure im Magensaft kaum Bedeutung für die Frühdiagnose des Magenkrebses hat.

Anders verhält es sich mit der **Anämie.** Hierbei zeigt sich im Einklang mit dem Schrifttum (Kade, M. Bürger u. a.), daß in vielen Fällen eine hypochrome Anämie vorliegt, bei unseren Magenkarzinomen 58,5%, und weitere 23% mit einem Hb-Gehalt an der unteren Normgrenze (s. Abb. 3).

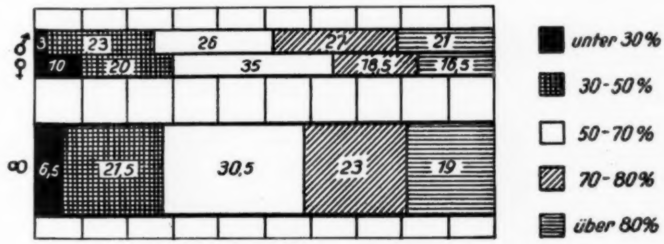


Abb. 3: Hämoglobinwerte bei 323 Magenkrebsen in %

Die extremen Fälle mit Hb-Werten unter 30 bzw. 20% betreffen vorwiegend Karzinome im Finalstadium oder mit Massenblutungen. Das starke Überwiegen der hypochromen Blutbildverhältnisse — die hyperchromen Werte sind prozentual so selten, daß sie unberücksichtigt bleiben können — spricht im Zusammenhang mit dem fast ausschließlichen Blutnachweis im Stuhl dafür, daß die häufige Anämie beim Magenkarzinom als eine Blutungsanämie anzusehen ist. Als bestärkender Hinweis für die Annahme der Blutungsanämie möge gelten, daß einige Magenkarzinome unter unseren Fällen auffielen, die mit völlig normalen Blutverhältnissen zum Teil mit, zum Teil auch ohne Metastasen ad exitum kamen, wie überhaupt unter den knapp 20% mit normalem Blutbild keineswegs nur beginnende bzw. noch operable Krebse zu finden sind.

Die Leukozytenzahlen lassen keine wesentlichen diagnostischen Hinweise erkennen. Weitaus die Mehrzahl hatte normale Werte. Nur bei einem Drittel der Fälle etwa war eine Leukozytose (in ganz einzelnen Fällen mit extrem hohen Werten) nachzuweisen. Die von Gulkewitsch 1941 veröffentlichte Meinung, daß eine Leukozytenerhöhung für einen Zerfall des Magentumors spricht, konnten wir an Hand unseres Materials nicht voll bestätigen, eher schon die in gleichem Sinne gedeutete Linksverschiebung, die wir in einem Fünftel sämtlicher Fälle vorwiegend bei fortgeschrittenen Karzinomen fanden. Ein Unterschied der Leukozytenverhältnisse beim Vergleich der verschiedenen Lokalisationen des Magenkrebses bestand nicht, so daß bei unseren Patienten sich aus den Leukozytenwerten keine Hinweise auf den Sitz des Magenkrebses ergaben, wie von Boccuzzi und Paolino angegeben worden ist.

Die Zahlen der Lymphozyten liegen fast ausschließlich bis auf geringe Ausnahmen im Bereich der Norm und ergeben keinen wertvollen Hinweis auf die Diagnostik. Es läßt sich somit also ganz allgemein sagen, daß weder Gesamtleukozytenzahl noch Differentialblutbild irgendwelchen Wert für die Frühdiagnose des Magenkarzinoms besitzen.

Tumorzellen im Knochenmark sind für die Diagnose des Krebses ein sehr wichtiges Kriterium. Für die Frühdiagnose jedoch dürfte sich aus ihnen nur selten ein wertvoller Hinweis ergeben, da sie weit häufiger bei schon fortgeschrittenen Karzinomen gefunden werden. In unserer Klinik werden von Frl. Lux seit vielen Jahren systematische Knochenmarksuntersuchungen auf Tumorzellen durchgeführt. Von insgesamt 4053 derartigen Untersuchungen fanden 540 (= 13,32%) bei Tumoren statt. In 41 Fällen von diesen ließen sich sichere Tumorzellen nachweisen, was einem Prozentsatz von 7,59, auf die 540 Malignome bezogen, entspricht.

Die folgende Tabelle stellt eine Zusammenstellung der Tumoren unserer Klinik der letzten 7 Jahre dar. Dabei fällt auf, daß sich die einzelnen Krebsarten in Bezug auf die Häufigkeit des Tumorzellennachweises unterschiedlich verhalten. Weitaus an der Spitze steht das Mamma-Karzinom, wenn bei diesen Fällen auch einschränkend bemerkt werden muß, daß es sich fast ausschließlich um postoperative metastasierte Formen handelt. Relativ häufig scheinen sich auch bei Prostatakarzinom und Melanosarkom Tumorzellen im Knochenmark zu finden, wenn man die Gesamtzahl der Fälle mit den davon sternalpunktierten und mit der Anzahl des positiven Tumorzellennachweises vergleicht. Bei 253 Magenkrebsen aus diesem Zeitraum konnten Tumorzellen im Knochenmark von 93 untersuchten Fällen nur 5mal nachgewiesen werden (= 5,5%); allerdings waren es meistens ausgedehnte fortgeschrittene Karzinome:

Zusammenstellung der Tumoren von 1947—1954

Tumorart	Gesamtzahl d. Fälle	Knochenmarks-punktionen	Tumorzellen-nachweis
Mamma-Ca.	72	25	10
Prostata-Ca.	40	19	3
Bronchial-Ca.	395	131	7
Magen-Ca.	253	93	5
Darm-Ca.	127	27	1
Leber- u. Gallen-Ca.	135	30	1
Uterus-Ca.	94	27	1
Schilddrüsen-Ca.	6	3	1
Sarkome	87	29	5
Lymphosarkome	39	14	—
Retothelsarkome	36	21	1
Melanosarkome	19	8	3
Andere Karzinome	—	87	—
Unbekannter Primärtumor	—	26	3
		540	41

Die **Blutsenkung** stellt ebenfalls kein überzeugendes diagnostisches Kriterium dar. Ausgesprochen hohe Senkungen sind extrem selten, bei unserem Material traten sie nur in etwa 5% auf. Reichlich ein Viertel der Karzinome zeichnet sich durch normale bzw. nur unbedeutend erhöhte Blutsenkungen aus. Weitere 25% hatten eine mäßig erhöhte Senkung, der Rest von etwa 40% war stark erhöht. Man kann beim Vergleich zwischen den beiden Geschlechtern den Eindruck gewinnen, als ob die Männer zur Seite der niedrigen Senkung neigen (s. Abb. 4).

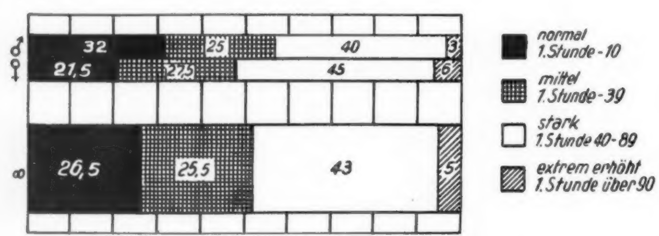


Abb. 4: Senkungswerte bei 323 Magenkrebsen in %

Das Auffälligste bleibt aber, daß sich z. B. ausgedehnte Karzinome mit regionären und Fernmetastasen finden, die eine völlig normale Senkung haben, neben kleinen, gut operablen Tumoren — also offenbar Fällen im Beginn — mit extrem erhöhten Blutsenkungsreaktionen. Umgekehrt gelagerte Fälle ließen sich in gleicher Weise aufzählen. Es muß sich somit beinahe der Eindruck aufzwingen, als sei die Blutsenkung eines der unsichersten differentialdiagnostischen Hinweissymptome von den bisher erwähnten, da normale Werte bekanntlich — und solche sind durchaus nicht selten — das Vorhandensein eines Tumors keineswegs ausschließen lassen, andererseits aber die Senkungsresultate auch keinerlei Aufschluß geben können über Beschaffenheit, Ausdehnung und Alter des Karzinoms. Es kann lediglich in diesem Zusammenhang erwähnt werden, daß der Szirrhus des Magens selten hohe Senkungswerte mit sich bringt, mäßig stark erhöhte Resultate jedoch durchaus aufweisen kann. Wir stimmen hierbei auch mit den vielen Literaturangaben überein. So weist unter vielen anderen z. B. Rydmén 1942 darauf hin, daß nur 55% seines Materials eine erhöhte Senkung hatten, während der Rest durch normale bzw. unbedeutend erhöhte Blutsenkungsresultate gekennzeichnet war.

Bei den in der Klinik aufgenommenen Patienten — auch bei den relativ frühzeitig diagnostizierten — ist der **tastbare Tumor** keineswegs so selten, wie man das erwarten sollte, zumal wir bei allen unseren bewerteten Untersuchungsresultaten vom Aufnahmebefund ausgegangen sind. In nämlich einem Drittel der Fälle ließ sich bei unseren 323 Magenkarzinomen ein palpabler Tumor bzw. wenigstens eine verdächtige Resistenz nachweisen. Bei den weiblichen Patienten, offenbar durch die zum Teil schlaffen Bauchdecken bedingt, war ein solcher Tumor häufiger zu tasten (40%) als bei den Männern (25%).

Klinische bzw. auch röntgenologische **Stenoseerscheinungen** fanden sich bei 13% der Fälle, die vorwiegend aus der Gruppe der im Antrum bzw. Pylorus lokalisierten Karzinome stammen. Von den 323 Magenkrebsen wurden klinisch 90 für noch operabel gehalten und zur Operation überwiesen, die dann allerdings in einigen Fällen die klinisch nicht unbedingt erkennbare Inoperabilität erbrachte.

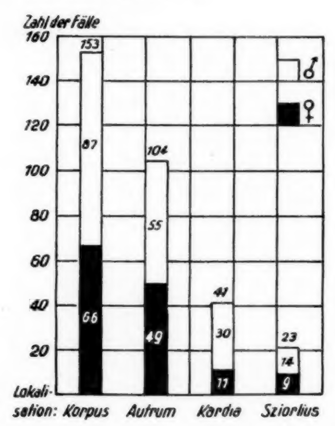


Abb. 5: Lokalisation von 323 Magenkrebsen

Aus den meisten Veröffentlichungen, die sich mit der **Lokalisation** des Magenkrebses beschäftigen, geht hervor, daß neben dem Korpus besonders das Pylorus- und Antrumgebiet für die Entstehung eines malignen Tumors prädestiniert ist. (Buckstein, Konjetzny, Anschütz, C. W. Majo, Hornig und Aldehoff u. a. m.). Die Angaben schwanken zwischen 40 bis 75%. Bei den 323 Fällen aus unserer Klinik liegt der häufigste Sitz mit 48% im Korpusgebiet. Es folgt dann der Antrum- und Pylorusabschnitt mit 32% und mit 13% der Bereich der Kardia. 7% der Magenkarzinome wurden autoptisch und zum Teil röntgenologisch als Szirrhus erkannt (s. Abb. 5).

Beim Vergleich der klinischen Untersuchungsbefunde der einzelnen Prädilektionsstellen miteinander ergaben sich keine eklatanten Unterschiede, so daß weder aus Alter, Geschlecht, Magensaft oder Blutbefunden ein Hinweis auf die spezielle Lokalisation des Magentumors gegeben ist. Interessanterweise macht hierbei auch der Szirrhus keine Ausnahme, lediglich, daß bei ihm die stark erhöhten Blutsenkungen fehlen. Im Hinblick auf die anderen Befunde unterscheidet er sich jedoch nicht von den progredienter wachsenden Formen des Magenkarzinoms.

Die bei unseren Fällen nachweisbaren **Metastasierungen** stimmen vollkommen mit den Schrifttumsangaben überein. Der Befallshäufigkeit nach in der Reihenfolge waren auch bei unseren Kranken Leber, Pankreas, Lunge, Knochen, Nebenniere bevorzugt. Es muß jedoch immer wieder auffallen, daß es gar nicht so selten Fälle gibt, die an Magenkrebs, der noch nicht einmal ausgedehnt ist, sterben, ohne daß Metastasen vorhanden sind. DK 616.33—006.6—07

Schrifttum: 1. Anschütz: Die Geschwülste des Magens, Stuttgart (1921). — 2. Boas: Zit. n. Handbuch der Inneren Medizin. — 3. Boccuzzi u. Paolino: Zit. n. Handbuch d. Inn. Medizin. — 4. Buckstein: Zit. n. Schinz, Baensch, Friedl. — 5. Bürger, M.: Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Stuttgart (1951). — 6. Bürger, M.: Klinische Fehldiagnosen, 2. Aufl., Stuttgart (1955). — 7. Bürger, M.: Altern und Krankheit, Leipzig (1954). — 8. Friedenwald u. Bryan: Zit. n. Bürger. — 9. Gulkewitsch: Klin. Med., Wien (1941). — 10. Handbuch der Inneren Medizin, 4. Aufl., III. Bd., 1. Teil, Berlin (1952). — 11. Hornig u. Aldehoff: Kritische Betrachtungen über allgemeine und röntgenologische Diagnostik des Magenkarzinoms. Klin. Wschr. (1954), S. 781—783. — 12. Kade: Die Bedeutung der chronischen Gastritis als präkarzinomatöse Erkrankung, Hamburg (1949). — 13. Konjetzny: Der Magenkrebs, Stuttgart (1938). — 14. Majo, C. W.: Zit. n. Schinz, Baensch, Friedl. — 15. Rydmen: Besitzt die Senkungsreaktion einen praktischen Wert bei der Differentialdiagnose zwischen Magengeschwür und Magenkrebs? Nord. Med. (1952), S. 1521. — 16. Schlecht: Zit. n. Bürger. — 17. Schinz, Baensch, Friedl, Uehlinger: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, Bd. IV, 2. Teil, 5. Aufl., Stuttgart (1952).

Summary: According to our experiences during the past ten years with 323 cases of stomach cancer the following symptoms and routine examinations are of value for the early diagnosis of the above disease:

1. Uncharacteristic local complaints for several months in the anamnesis, and general symptoms such as feebleness, lack of appetite etc. Particularly important is loss of weight.
2. The patient's age, the years between 50 and 70 are the most likely for development of this disease. However, it must be borne in mind that stomach cancer can also occur in younger persons.
3. Identification of (occult) blood in stools, in 90% of our cases.
4. Histamine-refractory achilia or anacidity, in 77,5%.
5. Hypochromic anaemia of moderate or strong degree.

58,5% of our cases showed values of under 70%, and 81,5% had values of under 80% haemoglobin. According to our experiences the examination of lactic acid, blood sedimentation rate, leucocyte count, and the differential blood count were of hardly any use for the differential diagnosis of malignant stomach diseases. Early diagnosis does not include cases in which a tumour is palpable or in which tumour cells can be identified in bone-marrow. In general it can be said that the safest criteria for diagnosis of stomach cancer are identification of occult blood in stools, palpability of the tumour and particularly the X-ray findings. All other symptoms are unreliable.

Résumé: Nous basant sur notre expérience de 323 cancers de l'estomac nous avons trouvé que des examens pratiqués, les suivants avaient une valeur pour le diagnostic précoce du cancer de l'estomac:

1. Des plaintes non caractéristiques dans l'anamnèse, souvent durant des mois, ainsi que des symptômes généraux, de l'abattement, de l'anorexie, etc. Un symptôme indicateur particulier est la mention de perte de poids.
2. L'âge du malade, surtout entre 50 et 70 ans. Mais des sujets jeunes peuvent également être atteints.
3. La présence de sang (occulte) dans les selles dans 90% de nos cas.
4. Achylie résistante à l'histamine dans 77,5% de nos cas.
5. Anémie hypochrome grave ou moyenne, en dessous de 70% d'Hb. dans 58,5%, jusqu'à 80% d'Hb. dans 81% des cas.

La vitesse de sédimentation, la recherche d'acide lactique, la leucocytose et la formule sanguine n'ont que peu ou pas de valeur. Les cas avec examen positif à la palpation ainsi que la présence de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse peuvent à peine être considérés comme des signes précoces.

On peut donc dire en général que la méthode la plus certaine de diagnostic du cancer gastrique à côté de la recherche des hémorragies occultes est l'examen radiologique. Tous les autres symptômes décrits en clinique sont peu sûrs.

Anschr. d. Verf.: Karl-Marx-Stadt, Krankenhaus, Zschopauer Str., Chefarzt der Röntgen-Abt.

Soziale Medizin und Hygiene

Aus der Staatlichen Anstalt für experimentelle Therapie „Paul-Ehrlich-Institut" und dem Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus zu Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. *R. Prigge*)

Über den Mechanismus chemischer und physikalischer Einwirkungen auf Poliomyelitis-Impfstoffe

von Dr. med. *Oswin Günther*

Zusammenfassung: Die Inaktivierung des Impfstoffes läuft wahrscheinlich unter sukzessiver Absättigung der zahlreichen Aminogruppen des großen Virusmoleküls mit Formaldehydmolekülen ab. Der Nachweis der vollständigen Inaktivierung kann nur mit nahezu absoluter Sicherheit erbracht werden. Jedoch gibt der nachträgliche Zusatz von Aluminiumhydroxyd eine zusätzliche Sicherheit dafür, daß der fertige Impfstoff frei von vermehrungsfähigem Poliomyelitisvirus ist. Die Doppelfunktion des Aluminiumhydroxyds einerseits als ein Entgiftungsfaktor, andererseits als ein die Immunität steigernder Faktor wird als „Ablenkung" der Antigene von den für die Noxe empfindlichsten Zellen des Organismus zu den histologischen Orten der Antikörperbildung gedeutet.

Die Unschädlichkeit der Poliomyelitis-Impfstoffe ist durch die Vorfälle in Amerika zum derzeit wichtigsten Problem der Poliomyelitis-Schutzimpfung geworden. Der Bericht des Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service in Washington vom Juni 1955, der sog. **Scheele-Bericht,** hat über die den Vorfällen zugrunde liegenden Tatsachen und über die daraus gezogenen Konsequenzen berichtet.

Die nach Schutzimpfungen in den USA aufgetretenen Erkrankungen an Poliomyelitis hatten zu einer Überprüfung der Poliomyelitis-Impfstoffproduktion Veranlassung gegeben. Dabei zeigte sich, daß die Inaktivierung, d. h. die Zerstörung der Lebens- und Vermehrungsfähigkeit des Poliomyelitisvirus durch die übliche schonende Behandlung mit schwachen Formalinkonzentrationen bei 37° über eine Reihe von Tagen nicht immer zu einer vollständigen virologischen Keimfreiheit der Virussuspensionen führt.

Die Vorgänge bei der Formalininaktivierung werden als eine monomolekulare Reaktion oder Reaktion erster Ordnung gedeutet, weil die Formaldehydkonzentration während des gesamten Reaktionsablaufes praktisch unverändert bleibt. Die Reaktion erster Ordnung entspricht mathematisch einer Gleichung, nach der die Konzentration der in Umwandlung begriffenen Molekülart laufend kleiner wird, ohne jemals den Nullpunkt zu erreichen. Danach wäre also eine absolute Inaktivierung auch mit einer zeitlich unbegrenzten Formalineinwirkung niemals zu erreichen.

Jedoch findet der für die Anwendung auf biologische Vorgänge oft nur begrenzte Gültigkeitsbereich mathematischer Gleichungen auch im vorliegenden Beispiel dort seine Grenze, wo das Volumen, in dem die Inaktivierung vor sich geht, rechnerisch weniger als ein einziges aktives Virusteilchen enthält. Außerdem enthält das Virusmolekül eine große Anzahl von reaktionsfähigen Aminogruppen, so daß es sehr zahlreiche Formaldehydmoleküle binden kann. Durch die sukzessive Absättigung der Aminogruppen mit Formaldehydmolekülen wird daher die Inaktivierung des großen Virusmoleküls in fließendem Übergang erfolgen. Diese Reaktionsart entspricht aber nicht dem Schema der monomolekularen Reaktion. Die Möglichkeit einer vollständigen Inaktivierung aller Virusmoleküle mit einer sehr erheblichen, aber begrenzten Variationsbreite der für das einzelne Molekül erforderlichen Inaktivierungszeit ist somit ebenfalls gegeben.

Wenn wir auch dieser theoretischen Vorstellung einer absoluten Inaktivierungsmöglichkeit den Vorzug geben möchten, so gibt es andererseits praktisch keine Möglichkeit, den Nachweis der absoluten Inaktivierung zu erbringen und damit die monomolekulare Reaktion als Deutungsversuch zu widerlegen. Es sei angenommen, daß in einem Impfstoff von insgesamt 100 Litern ein einziges lebendes Virusteilchen der Inaktivierung entgangen sei. Um dieses Virusteilchen sicher nachzuweisen, müßte man die gesamten 100 Liter als Untersuchungsmaterial verwenden. Diese Konsequenz erscheint absurd, zeigt aber, daß jede Stichprobenuntersuchung

mit einem Unsicherheitsfaktor belastet ist und daß in unserem Falle noch vereinzelte lebende Virusmoleküle dem Nachweis entgehen können. Wir können diese Gefahr möglichst klein halten, indem wir eine möglichst große Stichprobe untersuchen; jedoch muß die Prüfung nach ihrem Umfange technisch durchführbar sein.

Die **amerikanischen Prüfungsvorschriften** vom 27. 5. 1955 formulieren nun folgende effektiv erfüllbaren Anforderungen: Impfstoffe, die 5 oder mehr Infektionseinheiten pro Liter enthalten, dürfen nicht verwendet werden und müssen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit als infektiös nachweisbar sein. Diese Wahrscheinlichkeit beträgt nach dem Scheele-Bericht für das amerikanische Prüfungsverfahren, das die Untersuchung von 4500 ccm Impfstoff vorschreibt, mehr als 99,999%. Demnach liegt die Wahrscheinlichkeit, daß ein Impfstoff mit mehr als 4 Infektionseinheiten die Prüfung unbeanstandet durchlaufen könnte, bei weniger als 0,001%. Die exakte Nachrechnung im Paul-Ehrlich-Insitut hat sogar den Wert 0,000000169 ergeben; d. h. ein Irrtum ist bei 6 Millionen Untersuchungen höchstens einmal zu erwarten.

Zur Erreichung dieses Sicherheitsgrades ist die Prüfung von insgesamt 4,5 Litern Impfstoff in der Gewebekultur erforderlich, und zwar unabhängig davon, ob der gesamte Impfstoff 100 oder 1000 Liter umfaßt; denn wesentlich für die Zuverlässigkeit der Prüfung ist das Verhältnis der Stichprobe zu der Höhe der auszuschließenden Konzentration. Da die verbotene Konzentration auf einen bestimmten Wert festgelegt ist, ist damit zugleich die zu prüfende Stichprobe mengenmäßig festgelegt. Die jetzt den Behörden zur Beschlußfassung vorgelegten neuen deutschen Prüfungsvorschriften geben zwar einen noch höheren Sicherheitsgrad, jedoch auch keine absolute Sicherheit.

Was bedeuten 4 Infektionseinheiten in einem Liter Poliomyelitisimpfstoff? In 4 von 1000 Impfdosen kann soviel aktives Poliomyelitisvirus enthalten sein, daß die Verimpfung von je einer der 4 Dosen auf Gewebekulturröhrchen ausreicht, um in einem davon zu sichtbaren Zerstörungen durch Virusbefall zu führen. Vergleichsweise ist bekannt, daß zur erfolgreichen intrazerebralen Infektion von Rhesusaffen mit Poliomyelitisvirus eine gegnüber der „Infektionseinheit" zehn- bis hundertfach höhere Dosis erforderlich ist (Haas), während zum Angehen einer intramuskulär bzw. intra- oder subkutan gesetzten Infektion noch höher dosiert werden muß. Tatsächlich wissen wir aber nichts über die für den Menschen gefährliche Virusdosis, so daß die in den neuen amerikanischen und deutschen Prüfungsvorschriften geforderten Sicherheitsgrade keine unbedingte Gewähr für absolute Unschädlichkeit beim Menschen geben können.

Besonders beunruhigend hat im Zusammenhang mit der Überprüfung der Impfstoffproduktion in den USA die Beobachtung gewirkt, daß zwar die drei aus je einem der drei Poliomyelitis-Virus-Typen bestehenden monovalenten Virussuspensionen, jede für sich getrennt, als frei von aktivem Virus befunden werden konnten, daß dagegen in einem aus diesen drei Suspensionen gemischten trivalenten Impfstoff gelegentlich wieder aktives Virus nachgewiesen wurde. Die obigen Ausführungen lassen diese Beobachtungen ohne Schwierigkeit als Ergebnis eines Zufalls erkennen, und das um so mehr, als bei den im Scheele-Bericht aufgeführten Befunden dieser Art das zum Virusnachweis herangezogene Volumen verhältnismäßig klein war. Glücklicherweise braucht eine nachträgliche Vermehrung von einzelnen überlebenden Virusteilchen im Impfstoff nicht befürchtet zu werden, da die Vermehrung des Virus in lebenden Zellen vor sich geht, welche im Impfstoff nicht vorhanden sind. Außerdem ließe der Gehalt des Impfstoffes an Konservierungsmitteln und Aluminiumhydroxyd weitere Lebensvorgänge im Impfstoff nicht aufkommen.

Jedoch ist in diesem Zusammenhang auch der Gedanke erwogen worden, ob nicht durch die Mischung der 3 Typen eine **Rekombination** zu aktivem Poliomyelitisvirus stattgefunden habe. Die Rekombination, d. h. die Entstehung eines neuen Typs durch Mischinfektion eines Wirtes mit zwei Typen, die beide auf den neuen Typ Partialeigenschaften vererben, setzt aber voraus, daß mindestens eine der Komponenten, aus deren Teilen das Neue entsteht, lebend und vermehrungsfähig ist. Dagegen ist die Entstehung eines lebenden Virus aus mehreren toten Viren bisher experimentell nicht belegt und völlig unwahrscheinlich. Vielmehr ist darauf hinzuweisen, daß totes Virusmaterial oft imstande ist, das Angehen einer Infektion mit einer verwandten Virusart durch Interferenz zu verhindern. So erscheint die oben gemachte Annahme zwanglos, daß es sich bei den erwähnten nachträglichen Virusnachweisen nicht um zum Leben wiedererwecktes, sondern um der Inaktivierung entgangenes, also noch lebendes, aber bei der ersten Untersuchung nicht festgestelltes Virus gehandelt hat.

Die vorstehenden für Poliomyelitis-Impfstoffe allgemein gültigen Ausführungen[1]) gelten speziell für die **Poliomyelitis-Aluminiumadsorbat-Impfstoffe** in modifizierter Form. Seit zwei Jahrzehnten wird Aluminiumhydroxyd besonders in Deutschland als Adsorbens (Roux und Yersin, Schmidt, Schmidt und Hansen) verschiedenen Impfstoffen zugesetzt. Besonders die Diphtherie- und Tetanus-Impfstoffe haben durch den Aluminiumhydroxyd-Zusatz eine außerordentliche Steigerung ihrer immunisierenden Wirksamkeit erfahren (Prigge [1]). Daher wird das Aluminiumhydroxyd auch als Aktivator bezeichnet (Prigge [1] und Hessischer Staatsanzeiger, Nr. 16, v. 16. 1. 55). Dieser Ausdruck bezieht sich ausschließlich auf die Steigerung der Wirksamkeit und darf keinesfalls mit den virologischen Begriffen „aktiv" = „lebend" bzw. „Inaktivierung" = „Abtötung" verwechselt werden. Er kann daher auch nicht in dem Sinne gebraucht werden, daß das Aluminiumhydroxyd eine Reaktivierung des toten Virus im Impfstoff zu lebendem Virus fördere, etwa auf dem Wege über eine Rekombination oder sonstige hypothetische Mechanismen. Um derartigen aus dem Gleichklang der Wörter geborenen Fehlspekulationen vorzubeugen, vermeiden die neuen Prüfungsbestimmungen den Ausdruck „Aktivator" und ersetzen ihn durch „Adjuvans".

Die früher vermutete Wirkungsweise des Aluminiumhydroxyds im Impfstoff hatte zu der Bezeichnung „Depotmittel" geführt, und zwar von der Vorstellung ausgehend, daß das Adsorbens die sofortige Ausbreitung des Impfstoffes im Körper verhindere und an der Impfstelle ein Depot bilde, aus dem dann Antigen viele Wochen lang in den Organismus abgegeben werde und so durch nachhaltige Dauerbeeinflussung eine höhere immunisierende Wirkung erreiche. Diese Vorstellung fand noch darin eine sinnfällige Stütze, daß die an Aluminiumhydroxyd adsorbierten Impfstoffe bei subkutaner Injektion an der Injektionsstelle oft ein über Wochen und Monate nachweisbares Knötchen, ein „Depot", bildeten (Glenny, Buttle und Stevens). Injiziert man aber den gleichen Impfstoff intravenös oder auch stark verdünnt sbukutan, so entsteht kein „Depot", und doch bleibt die auffällig hohe Wirksamkeit unverändert (Prigge [1], Graser).

Aus diesem und anderen Gründen (H. Schmidt und Niemeyer) hat Prigge (2) zur Deutung der Aktivatorwirkung den Begriff der „Spreitung" eingeführt. Er bedeutet die Überführung eines Substanzkonglomerates mit kleinster Oberfläche in einen anderen physikalischen Zustand mit großer Oberfläche. Man darf annehmen, daß die Spreitung nicht nur dadurch auf den Immunisierungseffekt einwirkt, daß jedes einzelne Molekül zur Wirkung kommt, sondern vor allem auch dadurch, daß das Spreitungsgebilde den größten Teil der Antigenmoleküle der Phagozytose zuführt und damit von den für die Noxe besonders empfindlichen Zellen zu den histologischen Orten der Antikörperbildung ablenkt.

Adsorption und Ablenkung zur Phagozytose sind aber wahrscheinlich auch die Mechanismen, welche das Aluminiumhydroxyd noch zu einer völlig anderen Funktion befähigen, nämlich zur Entgiftung. Die Ablenkung scheint tatsächlich eine zwanglose Erklärung für das Paradoxon zu geben, daß Aluminiumhydroxyd gleichzeitig die Giftwirkung herabsetzt und die antigene Wirkung heraufsetzt. Die entgiftende Wirkung des Aluminiumhydroxyds auf Diphtheriegift wurde bereits 1889 von Roux und Yersin entdeckt und später von Sven Schmidt für Diphtherie- und Tetanusgifte (S. Schmidt [1] sowie für Maul- und Klauen-

[1]) Diese hier nur skizzenhaft umrissenen Ausführungen sollen in anderem Zusammenhang auf eine breitere Grundlage gestellt werden.

seuchevirus (S. Schmidt [2]) bestätigt. Ferner hat Rhoads mitgeteilt, daß Aluminiumhydroxyd aktives Poliomyelitisvirus für Affen apathogen macht.

Diese Tatsache ist von besonderer Bedeutung für die **Unschädlichkeitsprüfung** der Poliomyelitisimpfstoffe. Untersucht man einen mit Aluminiumhydroxyd versetzten Impfstoff auf Unschädlichkeit, so besteht die Möglichkeit, daß das Aluminiumhydroxyd etwa im Impfstoff noch vorhandenes aktives Virus dem Nachweis entzieht. Die Kontrolle auf Unschädlichkeit ist dagegen bedeutend schärfer, wenn sie vor dem Zusatz des Aluminiumhydroxyds einsetzt. Dementsprechend wird die Unschädlichkeitsprüfung in der Gewebekultur mit dem trivalenten Impfstoffgemisch ohne Aluminiumhydroxyd durchgeführt, und ebenso wird in der nebenherlaufenden Unschädlichkeitsprüfung im Tierversuch der Mehrzahl der Affen der Impfstoff ohne Aluminiumhydroxyd intrazerebral injiziert. Wenn dann einem so geprüften Impfstoffgemisch nachträglich das Aluminiumhydroxyd zugesetzt wird, muß dieses als ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor wirken, indem es die Infektionswirkung etwa der Kontrolle entgangener Viruseinheiten aufhebt. Die Möglichkeit, daß ein nach den neuen deutschen Prüfungsvorschriften geprüfter und nach der Unschädlichkeitsprüfung mit Aluminiumhydroxyd versetzter Poliomyelitisimpfstoff gelegentlich einmal zur Infektionsquelle einer Erkrankung an Poliomyelitis werden könnte, braucht demnach wohl nicht mehr in Erwägung gezogen zu werden.

DK 616.988.23—085.371

Schrifttum: Glenny, Buttle u. Stevens: J. Path., 34 (1931), S. 267, zit. n. Prigge. — Graser, E.: Zschr. Kinderhk., 64 (1943), S. 107 u. 149. — Haas, R.: Diskussionsbemerkung a. d. Kongr. d. Deutschen Gesellsch. f. Kinderheilk. in Freiburg i. Br. am 13. 9. 1955. — Prigge, R.: 1. Erg. Hyg., 22 (1939), S. 1; 2. Arb. a. d. Paul-Ehrlich-Institut usw., 51 (1954), S. 108. — Rhoads, C. P.: Science, 72 (1930), S. 608. — Roux, E. u. Yersin, A.: Ann. Pasteur, 3 (1889), S. 273 u. 4 (1890), S. 385; zit. n. Schmidt u. Hansen. — Schmidt, H. u. Niemeyer, W.: Behringwerke Mitt., 6 (1934), S. 153. — Schmidt, S.: 1. C. r. Soc. Biol., Paris, 107 (1931), S. 330; 2. Zschr. Hyg., 118 (1936), S. 134. — Schmidt, S. u. Hansen, A.: Biochem. Zschr., 228 (1930), S. 263.

Summary: The inactivation of the vaccine is probably based on successive satiation of numerous amino-groups of the large virus molecule by formaldehyde-molecules. The proof of complete inactivation can be made with practically absolute certainty. However, the following addition of aluminium hydroxide yields additional certainty, that ready vaccine is free from reproductive poliomyelitis viruses. The double function of the aluminium hydroxide is expounded as a detoxication factor and as a factor which increases the immunity. According to this a "diversion" of the antigen takes place from the sensitive cells of the organism to the histological sites of antibody formation.

Résumé: L'inactivation du vaccin contre la poliomyélite a lieu probablement par saturation successive des nombreux groupements aminés des grandes molécules virales par les molécules de formaline. L'inactivation complète ne peut être déterminée qu'avec une certitude à peu près absolue. L'adjonction d'hydroxyde d'aluminium procure pourtant la sûreté supplémentaire, que le vaccin préparé ne contient pas de virus capables de se multiplier. L'hydroxyde d'aluminium a une double fonction: d'une part il agit comme facteur de désintoxication, d'autre part il augmente l'immunité. On lui attribue une action de déviateur de l'antigène qui détourne celui-ci des cellules de l'organisme les plus sensibles à son action nocive vers les domaines histologiques produisant les anticorps.

Anschr. d. Verf.: Frankfurt a. M.-Süd 10, Paul-Ehrlich-Inst., Paul-Ehrlich-Str. 42—44.

Therapeutische Mitteilungen

Aus der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg
(Direktor: Prof. Dr. *R. Emmrich*)

Erfahrungen in der Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände mit den Phenothiazinkörpern Megaphen und Atosil

von Dr. med. *Horst Linke*

Zusammenfassung: Die Phenothiazinderivate Megaphen und Atosil stellen dank ihrer vielfältigen pharmakodynamischen Eigenschaften ein wertvolles Adjuvans in der Bekämpfung schwerer Schmerzzustände dar. Wegen ihrer potenzierenden Wirkung auf Analgetika und Hypnotika, ihrer zentral-sedativen, neuroplegischen, spasmolytischen und lokalanästhetischen Fähigkeiten wurden sie mit gutem Erfolg zur Beeinflussung des Schmerzgeschehens bei schweren peripheren Durchblutungsstörungen, bei Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, bei Organerkrankungen, bei Krebskranken und vegetativ bedingten Schmerzzuständen, schließlich zur Schmerzbekämpfung im Verlaufe diagnostischer und therapeutischer Eingriffe und bei gewissen dermatologischen Indikationen verwandt. Die Vielfältigkeit und Kompliziertheit der Schmerzentstehung und Schmerzempfindung erfordern eine individuelle Dosierung und Kombination der Phenothiazinderivate untereinander sowie mit Analgetika und anderen Pharmaka (z. B. Hypnotika).

Der Schmerz begegnet dem Menschen durchaus nicht immer als sinnvoller Freund und Warner, sondern oft genug als unangenehmer krankmachender Peiniger. Der moderne Mensch erstrebt zur Aufrechterhaltung seines körperlichen Wohlbefindens die Beseitigung aller störenden Reize und Einflüsse, zu denen auch der Schmerz gehört. Von den in den letzten Jahren entwickelten Pharmaka, die sich auf die verschiedensten Schmerzzustände segensreich auswirken, wird den Phenothiazinderivaten **Megaphen und Atosil** zunehmend Beachtung geschenkt und diese ihnen innewohnende Fähigkeit neben ihren zahlreichen anderen pharmakodynamischen Eigenschaften therapeutisch ausgenutzt. Ausgehend von den experimentellen Versuchen von Courvoisier und Fournel und den klinischen Untersuchungsergebnissen von Laborit, Forster u. a., daß Chlorpromazin (identisch mit Megaphen) die Wirkung gewisser Arzneimittel, wie Hypnotika, Narkotika, Analgetika und Antipyretika zu steigern vermag, fanden Megaphen und später auch Atosil neben anderen Phenothiazinderivaten zunächst Eingang in die Chirurgie als Pharmaka zur Verringerung der normalerweise benötigten Mengen von Hypnotika, Anästhetika und Analgetika bei der Vorbereitung und im Verlaufe operativer Eingriffe sowie in der postoperativen Phase. In jüngerer Zeit erwiesen sie sich jedoch darüber hinaus zur Wirkungssteigerung von Analgetika bei der Behandlung mannigfaltiger Schmerzzustände wertvoll, zu deren Bekämpfung die üblichen schmerzlindernden Mittel nicht ausreichen oder aber in Dosen verwandt werden müssen, die für den Körper nicht gleichgültig sind.

Die Angriffspunkte der Phenothiazinderivate im Rahmen der Beeinflussung des Schmerzgeschehens sind zweifellos vielseitig. Folgende ihrer **pharmakodynamischen Eigenschaften** dürften sich hierbei geltend machen:

Megaphen und Atosil wirken

1. potenzierend auf Analgetika, Hypnotika und Narkotika, ohne selbst wesentliche analgetische Eigenschaften zu besitzen,
2. neuroplegisch durch Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung, wobei sie zentral vor allem eine Dämpfung des Stammhirns und eine Blockierung der Verbindungen von demselben zur Hirnrinde, peripher eine Sympathiko- und Parasympathikolyse (durch pharmakologische Blockierung der Überträgerstoffe) bedingen,

3. zentraldämpfend durch Beseitigung bzw. Milderung neurovegetativer, zentralnervöser und psychischer Fehlsteuerungen,
4. lokalanästhetisch und histamininhibitorisch.

Trotz vieler gemeinsamer Eigenschaften bewirken die geringen chemischen Variationen zwischen Megaphen und Atosil wesentliche qualitative und quantitative pharmakologische Wirkungsunterschiede, die sich bei der Bekämpfung der verschiedenen Schmerzzustände ausnützen lassen. Beim Atosil ist insbesondere die histamininhibitorische, aber auch die lokalanästhetische Komponente wesentlich stärker entwickelt als beim Megaphen, bei dem dafür die zentrale Wirksamkeit stärker hervortritt. Beide beeinflussen bei entsprechender Dosierung die sympathischen und parasympathischen Ganglienanteile, wobei jedoch beim Atosil die parasympathikolytische, beim Megaphen die sympathikolytische Wirkung überwiegt. Letztere läßt sich allerdings schwerer nachweisen, da sie durch einen peripheren adrenolytischen Effekt überlagert wird (Wirth).

Auf die günstige Beeinflussung akuter und chronischer Schmerzzustände durch Megaphen und Atosil wurde im Schrifttum schon mehrfach hingewiesen. Insbesondere waren es Ratschow, Broglie, Jörgensen, Meier, Norpoth und seine Mitarbeiter (Flacke u. Clösges), Orzechowski, Röttger, Schoog, Seyffert, Vialard, Walter, Zeh u. Zettler u. a., welche auf diese therapeutischen Möglichkeiten aufmerksam machten. Aus unserer Klinik berichteten Emmrich, Petzold u. Huth über die Beeinflussung verschiedener Schmerzsyndrome durch Schlaftherapie mit lytischen Kombinationen (Megaphen und Atosil).

Auf Grund unserer Erfahrungen ist jedoch die erfolgreiche **Behandlung von Schmerzzuständen** nicht an eine 4tägige Heilschlafbehandlung mit lytischen Kombinationen im verdunkelten Zimmer unter Nahrungsentzug gebunden, sondern auch durch Anwendung kleiner Dosen Megaphen und Atosil bei Verbleib des Patienten in einem ruhigen Krankenzimmer oder unter bestimmten Voraussetzungen im häuslichen Milieu möglich. Wir verwandten hierbei Megaphen und Atosil vorwiegend per os in individueller Dosierung je nach Heftigkeit und Art des Schmerzes, nach dem Alter und der Ansprechbarkeit des Patienten. Die Einzeldosis betrug gewöhnlich 25 bis 50 mg, wobei eine Tagesdosis von 100 mg nur selten überschritten wurde. Lediglich bei besonders schweren Schmerzzuständen wurde der parenteralen Applikation der Vorzug gegeben. Sucht und Gewöhnung wurden niemals beobachtet. In der angewandten Form wurde kein Heilschlaf erzielt, sondern der Patient lediglich in einen schläfrigen Zustand gebracht, der jedoch nicht als unangenehm empfunden wurde. Die Verträglichkeit war in den von uns angewandten Dosen erstaunlich gut, die Nebenerscheinungen ganz unbedeutend.

Ganz besonders eindrucksvoll ist die Wirkung der Phenothiazinderivate bei der Bekämpfung der oft unerträglichen Schmerzzustände, wie sie **bei fortgeschrittenen arteriellen Angioorganopathien** an den unteren Gliedmaßen und im Verlaufe akuter arterieller Thrombosen zu beobachten sind, worauf bereits Ratschow hinwies. Diese schweren ischämischen nächtlichen oder aber auch ständig vorhandenen Schmerzen, wie sie besonders im III. und IV. Stadium (nach Fontaine), zumeist von Nekrosen begleitet, fast regelmäßig verspürt werden, sprechen auf die Megaphen-Atosil-Behandlung selbst dann eindrucksvoll an, wenn Analgetika, gefäßerweiternde Mittel, Grenzstrangblokkaden und örtliche Procaininfiltrationen versagen. Selbst wenn durch ständige Reizung subkortikaler Zentren, vor allem im Thalamus, eine zentrale Fixierung des Schmerzes eingetreten ist und sich eine Schmerzkachexie entwickelt hat, gelingt durch Verabreichung von Megaphen-Atosil in Kombination mit Pyrazolonderivaten eine Unterdrückung des subjektiven Schmerzempfindens, eine Verhinderung des Übertrittes desselben ins Bewußtsein. Sehr wahrscheinlich werden die aus der Peripherie zentral eintreffenden Schmerzreize dank der den Phenothiazinderivaten eigenen Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung und der die Wirkung der Analgetika potenzierenden Eigenschaften nur noch im geringen Maße auf die efferente Bahn übertragen, es kommt zur Ganglienblockierung afferenter Synapsen der Schmerzbahn. Die Patienten verlieren aber nicht nur ihre heftigen Schmerzen, sondern es kommt regelmäßig zu einer Entspannung der schmerzverzerrten Gesichtszüge und zur rascheren Abgrenzung bzw. Abheilung vorhandener Nekrosen infolge besserer Sauerstoffversorgung durch Erweiterung der postarteriolären Gefäßgebiete und Senkung der Stoffwechselgröße in der vormals völlig unzureichend mit Blut versorgten Peripherie. Auch dürfte sich die von Perlick an unserer Klinik festgestellte Erhöhung von körpereigenem Heparin bei gleichzeitiger Abnahme der gerinnungsfördernden Faktoren unter Phenothiazinkörperapplikation auf den Gefäßprozeß günstig auswirken. Die von uns gewählten Dosen richten sich im allgemeinen nach der Heftigkeit der Schmerzen und nach der Schwere des vorliegenden Befundes. Wir bevorzugen gewöhnlich Megaphen, wegen seiner stärkeren zentral-sedativen und peripher vorwiegend sympathiko-adrenolytischen Wirkung, und geben hiervon morgens und mittags 25 mg, abends 25—50 mg, in leichteren Fällen per os, in schwereren i.m., und verabreichen gleichzeitig per os (seltener parenteral) ein Analgetikum der Pyrazolon- oder Salizylatreihe. Der „Cocktail" wird durch vorwiegend abendliche Gaben von Barbituraten (Luminal, Prominal, Phanodorm u. a.) vervollständigt. Manchmal erweisen sich kleine zusätzliche Dosen von Atosil (2- bis 3mal 25 mg) tagsüber vorteilhaft. Durch diese Medikation brachten wir die Patienten in einen angenehm empfundenen schläfrigen Zustand, abends in einen erholsamen Schlaf, den sie in der Zeit vorher oft wochenlang vermißten. Die Schmerzen gehen entweder spontan zurück oder finden keine Beachtung mehr, sie entrücken der subjektiven Erlebnissphäre. Wie bereits erwähnt, kommt es jedoch nicht nur zu einer Hebung des subjektiven Befindens, sondern darüber hinaus zu einer beschleunigten Demarkierung bzw. Abheilung nekrotischer Gewebsdefekte, was durchaus nicht immer mit einem deutlichen Anstieg der Hauttemperaturen einhergehen muß. Auch eine Verlängerung der beschwerdefrei zurückgelegten Wegstrecke läßt sich regelmäßig konstatieren. Daß ein Fortschreiten des krankhaften Gefäßprozesses aufzuhalten ist, möchten wir nicht annehmen, eine Verzögerung der Progredienz erscheint jedoch gesichert. Selbstverständlich werden neben der Schmerzbekämpfung die medikamentösen und physikalischen Maßnahmen zur Verbesserung der peripheren Durchblutung und die spezielle örtliche Nekrosebehandlung in der von Emmrich und Preuß kürzlich publizierten Form niemals vernachlässigt.

In vereinzelten Fällen kam es trotz aller therapeutischen Bemühungen zur Progredienz der Nekrosenbildung, so daß eine Absetzung der betroffenen Gliedmaßen erforderlich wurde. Regelmäßig war in Anbetracht der bestehenden zentralen Schmerzfixation das Auftreten von **Phantomschmerzen,** von schmerzhaften Empfindungen in der nicht mehr vorhandenen Extremität, zu beobachten. Erfahrungsgemäß versagen in diesen Fällen wegen des zentralen Schmerzsitzes Procaininfiltrationen des Stumpfes und Grenzstrangeingriffe sehr häufig. Elektrodermatographisch läßt sich in den zuständigen Segmenten ein erhöhter Sympathikuszustand nachweisen. Die spinomedullaren Engramme als Entstehungsort erfahren von der abnorm erregten Peripherie her eine ständige Aktivierung. In diesen Fällen erwies sich die u. a. von Birkmayer empfohlene Behandlung mit den Ganglienblockern Pendiomid oder Penthonium in Kombination mit kleinen Dosen Megaphen (und Pyrazolon) wirksam. Dank der vielfachen Angriffspunkte der applizierten Pharmaka kommt es durch Summation der Einzelwirkungen zu einer Dämpfung des sympathikotonen Reizzustandes, des Schmerz- und Phantomempfindens. Wir gaben gewöhnlich je 3mal 25 mg Pendiomid (bzw. Penthonium) und Megaphen, zunächst parenteral, später unter allmählicher Reduzierung der Dosen per os.

Nicht minder eindrucksvoll waren unsere Therapieerfolge mit Megaphen bei **Krankheiten des rheumatischen Formenkreises.** Wir wandten es vor allem in jenen Fällen an, die sich den üblichen medikamentösen und physikalischen

Maßnahmen gegenüber refraktär verhielten, insbesondere bei therapieresistenten akuten und chronischen Polyarthritiden sowie Periarthritiden. Wir leiteten die Behandlung gewöhnlich mit Pyrazolonpräparaten oder Salizylaten ein. Erwies sich nach einigen Tagen die Wirksamkeit als unzureichend, so gaben wir zusätzlich 2- bis 3mal täglich 25 mg Megaphen per os. Fast immer trat alsdann ein rasches Nachlassen der Schmerzen ein, und die Schonstellung der schmerzenden Glieder wurde aufgegeben. Darüber hinaus war ein beschleunigter Rückgang der febrilen Temperaturen und der periartikulären Schwellungen zu beobachten. Dank der alsbald einsetzenden muskelerschlaffenden Wirkung konnte nach Abnahme der rheumatischen Aktivität früher mit Bewegungsübungen, physikalischen und balneologischen Maßnahmen begonnen werden, wodurch verhindert wurde, daß die Gelenke zwecks Schmerzvermeidung ruhiggestellt und in Schonstellung fixiert wurden, sowie Muskelkontrakturen mit nachfolgender Muskelatrophie, Gelenkdeformierungen und Versteifungen auftraten. Auch nach der Entlassung in häusliche Verhältnisse führten wir die Megaphen-Pyrazolon-Behandlung noch über Wochen fort, wobei wir mit kleinsten noch wirksamen Dosen (2mal täglich 10—25 mg Megaphen, evtl. in Tropfenform) auszukommen versuchten. Durch Einlegung von megaphenfreien Intervallen konnte dem Eintreten einer Tachyphylaxie vorgebeugt werden. Ähnlich gestaltete sich die Behandlung von Neuralgien, Neuritiden und Herpes-zoster-Schmerzen mit dem Erfolg einer beachtlichen Schmerzlinderung und rascherer Wiederherstellung der Gebrauchsfähigkeit der betroffenen Extremitäten.

Wie soll man sich die Wirksamkeit des Megaphens bei den aufgeführten, vorwiegend rheumatischen Krankheiten erklären? Zweifellos besitzt es mehrere Angriffspunkte. Neben neuraltherapeutischen Eingriffen mit Procain an der Peripherie, die im Bereich der Stufen I—III innerhalb der Vertikalstruktur nach Heß ansetzen, gelingt es, mit Hilfe von Megaphen in Stufe V (subkortikal) einzugreifen, dort aus der Peripherie eintreffende Irritationen abzubremsen und die zentrale Antwort auf selbige abzuschwächen. Man kann mit Megaphen gleichsam Neuraltherapie auf höherer Ebene treiben, die periphere ergänzen, potenzieren. Überhaupt konnten wir häufig eine Steigerung der lokalanästhetischen, grenzstrangblockierenden und zentralen (Stammhirn-) Wirksamkeit des Procains und seiner Kombinationspräparate (z. B. Impletol) durch Megaphen beobachten. Darüber hinaus wirkt Megaphen auf den Kortex ein: es bewirkt zwar keine Änderung der Qualität und Lokalisation des Schmerzes, selbiger wird jedoch dem Patienten weniger bewußt, die Schmerzempfindungswelle wird gehoben. Es kommt zu einer Blockierung der zentralwärts ziehenden Schmerzreize im Thalamus und Hypothalamus, zur Verminderung ihrer Irradiation daselbst und zu einer Unterdrückung der Zerebration der Schmerzen. Die Schmerzbeeinflussung erstreckt sich also sowohl auf den unmittelbar zum Kortex vordringenden, wenig irradiierenden, als auch auf den stark irradiierenden, vorwiegend thalamisch und hypothalamisch sublimierten Schmerz, der nur mittelbar die Hirnrinde erreicht. Neben seiner zentralsedativen und neuroplegischen Wirkung dürfte es gerade bei den Krankheiten des rheumatischen Formenkreises die analgetischen, entzündungshemmenden und fiebersenkenden Eigenschaften der verwandten Pyrazolon-, Salizyl- und Butazolidin-Präparate potenzieren, zumindest steigern.

Nicht ganz so eindrucksvoll, trotzdem ermutigend sind unsere Erfahrungen mit den Phenothiazinderivaten bei gewissen schweren vegetativ bedingten Schmerzzuständen. Auf die Möglichkeit der Beeinflussung von Phantomschmerzen wurde bereits hingewiesen. Darüber hinaus wandten wir Megaphen bei der Sudeckschen Dystrophie, Kausalgien und kausalgieformen Zuständen sowie bei Hyperpathien an.

Beim **Sudeck** besteht ein pathologischer Reizzustand im sympathischen Nervensystem auf dem Boden einer krankhaften Fehlsteuerung des anfangs physiologisch gesteigerten Gewebsstoffwechsels in Richtung der Erlahmung, wobei die konsekutive Mangeldurchblutung, die Gewebssäuerung und die liegengebliebenen Stoffwechselschlacken den Reizzustand im Sinne eines Circulus vitiosus unterhalten. Durch Verabreichung von 3mal 25 mg Megaphen pro die und 1 Ampulle Depot-Padutin jeden 2. Tag über längere Zeit erzielten wir eine Dämpfung des sympathikotonen Reizzustandes, außerdem einen Rückgang der dumpfen, stechenden, schwer abgrenzbaren Schmerzen und des Ödems, eine Beschleunigung der Knochenreparation bei weitgehender Verhinderung von Kontrakturen und Versteifungen. Auch bei der Sudeckschen Dystrophie war eine Steigerung der schmerzstillenden Wirkung zuweilen durchgeführter temporärer Grenzstrangblockaden mit Procain durch Megaphen unverkennbar. Bei den **Kausalgien** und ihren leichteren, abortiven Verlaufsformen gelang uns durch Anwendung größerer Dosen Megaphen (3mal 50 mg täglich) eine Unterdrückung des Schmerzempfindens und eine Besserung der objektiven vasomotorischen und trophischen Krankheitszeichen. Die Wirkung war allerdings nicht so spontan und eindrucksvoll, wie man sie nach temporären Grenzstrangausschaltungen mit Procain oder nach Grenzstrangresektionen zu beobachten pflegt. Zweifellos ließ sich aber auch hierbei die Wirkung temporärer Grenzstrangblockaden durch zusätzliche Megaphengaben verlängern und verstärken. Wie bei den Kausalgien ist auch bei **hyperpathischen Schmerzzuständen** die Verabreichung von Megaphen (und Atosil) durchaus indiziert. Die schlechte Ansprechbarkeit der Hyperpathien auf die üblichen Analgetika ist bekannt. Durch zusätzliche Gaben von Megaphen und Atosil (3mal 25 mg über längere Zeit) ist zumindest eine Herabsetzung, eine Milderung der hyperpathischen Mißempfindung zu erwarten, wobei sich uns die Kombination Megaphen-Irgapyrin am wirkungsvollsten erwies. In einem Fall von schmerzhaftem Oberschenkelsyndrom nach lumbaler Sympathektomie (wegen eines kausalgiformen Zustandes nach Serumneuritis) war eine günstige Beeinflussung des Schmerzzustandes durch Megaphen, mit Pyrazolonderivaten kombiniert, zu beobachten, nachdem letztere allein völlig wirkungslos waren. Allerdings klingt erfahrungsgemäß diese Art von Oberschenkelschmerzen zuweilen auch ohne ärztliches Zutun spontan ab.

Zur Bekämpfung schmerzhafter Organerkrankungen und Organdystonien bevorzugten wir zumeist Atosil wegen seiner vorwiegenden parasympathiko- und spasmolytischen Wirkung. Bei schmerzhaften (Ulkus-) **Gastritiden** und **Duodenitiden** gelang fast immer eine rasche Schmerzstillung, Verminderung der Hypermotilität, Beseitigung von Übelkeit und Erbrechen sowie häufig Verringerung einer bestehenden Supersekretion und Hyperchlorhydrie des Magensaftes. Dagegen wurde eine bestehende vegetative Labilität ebensowenig wie durch einen Heilschlaf mit lytischen Kombinationen beeinflußt. Neben seiner spasmolytischen, vagolytischen und zentral beruhigenden Eigenschaften dürfte Atosil noch einen lokalanästhetischen Effekt und durch Beeinflussung der Kapillarpermeabilität eine abschwellende Wirkung auf die ödematös verdickte Schleimhaut des Magens und Dünndarms entfalten.

Mehrmals konnten wir bei **akuten Nieren- und Gallensteinkoliken** durch die intramuskuläre, im Einzelfall intravenöse Injektion einer Ampulle Atosil (50 mg) und 2 ccm Novalgin oder Cibalgin (i.v. mit 5—10 ccm physiolog. Kochsalzlösung verdünnt) ein rasches Abklingen des Schmerzanfalles erzielen. Dabei wurde der Schmerz örtlich und qualitativ noch empfunden, seine Verarbeitung jedoch geändert. Der Übertritt des Schmerzes ins Bewußtsein blieb aus, er wurde gleichsam entrückt, gleichgültiger verarbeitet, wobei die alsbald eintretende Schläfrigkeit angenehm empfunden, in den Abendstunden durch zusätzliche kleine Schlafmitteldosen zum Schlaf vertieft wurde.

Auf die Bedeutung der Phenothiazinderivate für die Bekämpfung **stenokardischer Sensationen,** speziell beim frischen **Herzinfarkt,** wies in Deutschland Ratschow bereits auf dem Therapiekongreß in Karlsruhe 1952 hin. Auch wir behandelten Stenokardien und frische Herzinfarkte mit Atosil, in weniger schweren Fällen per os (3mal 25 mg täglich), bei unerträglichen Schmerzen mit einer intravenösen Mischspritze, enthaltend 25—30 mg Atosil, 2 ccm Novalgin, in physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Regelmäßig schwanden die furchtbaren Herzschmerzen, und die Patienten fielen in einen erholsamen

Halbschlaf. Megaphen verwandten wir bei diesen Herzkranken nur mit großer Zurückhaltung, da wir mehrfach eine Steigerung der motorischen Unruhe und eine unangenehm empfundene Beschleunigung der Herzschlagfrequenz beobachten konnten. Lediglich für die Nacht gaben wir gern 25 mg per os, kombiniert mit Luminal, Phanodorm u. a., wodurch wir dem Patienten eine ruhige Nacht bereiteten. In der von uns verwandten niedrigen Dosierung der Phenothiazinderivate erlebten wir niemals unangenehme Zwischenfälle.

Auch in der **Schmerzbekämpfung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen,** wie Endoskopien, Aszitespunktionen, Angiographien und Lumbalpunktionen, sowie zur Vermeidung bzw. Milderung von Transfusionszwischenfällen haben sich Megaphen und Atosil als wertvolle Bereicherung unseres Arzneimittelschatzes erwiesen. Die Patienten erhielten am Abend vor dem Eingriff entweder 50 mg Atosil in Dragéeform oder 25 mg i.m., kombiniert mit 0,1—0,3 mg Luminal oder 0,2 mg Phanodorm, bei besonders starker Unruhe außerdem 25 mg Megaphen per os. 1 bis 2 Stunden vor dem Eingriff wurden, je nach Größe desselben, 25—50 mg Atosil i.m. gegeben. Nach dieser Vorbereitung konnten die Manipulationen weitgehend schmerzlos vorgenommen werden, so daß sich eine zusätzliche Gabe von Opiaten als unnötig erwies. Die Zeit nach dem Eingriff konnte durch Fortsetzung der Atosilmedikation mit kleinen Dosen (2- bis 3mal 25 mg pro die) angenehmer gestaltet werden. Dies empfanden besonders unsere tonsillektomierten Patienten in der postoperativen Schmerzphase, worauf bereits Walter et al. hinwiesen.

Ihre zunehmende Verwendung in der **Dermatologie** verdanken die Phenothiazinderivate, insbesondere Atosil, ihrer schmerz- und juckreizstillenden Wirkung, die auf ihrer histamininhibitorischen Fähigkeit sowie auf ihren zentralsedativen und lokalanästhetischen Eigenschaften beruht. Daß eine Antihistaminwirkung besteht, ergibt sich auch aus der von uns nachgewiesenen günstigen Beeinflussung des Histamin-Kopfschmerzes durch Vorspritzen von Atosil. Mit Hilfe von Atosil erlebten wir raschere Abheilung gewisser Dermatosen, wie Urtikaria und (endogener) Ekzeme, nicht zuletzt durch Ausschaltung des Juckreizes und der hierauf beruhenden Neigung zum Kratzen. Sowohl hierbei als auch bei Pruritus verschiedener Genese erwies sich die Kombination kleiner peroraler Dosen (2- bis 3mal 25 mg) mit der lokalen Anwendung in Salbenform als besonders wirkungsvoll. Dasselbe gilt für die Anwendung bei Verbrennungen I. und II. Grades sowie bei schmerzhaften Bienen- und Wespenstichen, wo sich neben einer günstigen Beeinflussung der Schmerzen eine Verminderung von Rötung und Schwellung erzielen läßt.

Schließlich haben jene Patienten die segensreiche schmerzbeeinflussende Wirkung der Phenothiazinderivate, insbesondere des Megaphens, zu schätzen gelernt, die an einem schmerzhaften, inoperablen **Krebs** oder anderen fortgeschrittenen **bösartigen Krankheiten** litten. Wir erlebten, wie bei Krebspatienten, denen Opiate nur noch unbefriedigende Erleichterung brachten, durch Megaphen, kombiniert mit den üblichen Analgetika, abends zusätzlich mit Barbituraten, wieder eine Linderung des Schmerzes eintrat, indem dessen Heftigkeit nachließ und sie ihm gegenüber indifferent wurden. Die Patienten wirkten entspannter, verkannten die trostlose Situation, in der sie sich befanden. Übelkeit und Erbrechen als häufige Begleiterscheinung wurden beseitigt, zumindest gebessert. Selbst in den schwersten Fällen wurde eine Einsparung der nicht mehr zu entbehrenden Opiate erzielt, in früheren Stadien aber, wenn eine kausale Schmerzlinderung schon nicht mehr möglich war, durch die psychosomatisch kaum gefährdenden Phenothiazinderivate eine weitmöglichste Schmerzfreiheit erreicht und die Morphine dem nicht mehr behandlungsfähigen Patienten für das finale Stadium erhalten (Meier). Die besonders von Flügel betonte Dämpfung des Affektiven, die „Harmonisierung der Persönlichkeit" mit Abblendung überschießender Affekte, wie Angst, Depression und Dysphorie, erleichtert dem Arzt den Umgang mit dem desolaten Patienten weitgehend. Wir kombinierten Megaphen, seltener Atosil, mit den üblichen Analgetika und Barbituraten, im Endstadium mit Dolantin u. a. stark wirkenden Analgetika bzw. Opiaten. Die Patienten befanden sich zumeist in einem schläfrigen, dösigen Zustand, in dem sie jedoch ungehindert ihre Nahrung zu sich nehmen und die notwendigen Verrichtungen ausführen konnten. Die Megaphendosis betrug 3mal 25—50 mg, wovon zumindest die abendliche Dosis i.m. appliziert wurde. Den Wert der Schmerzbekämpfung mit Megaphen erkennt man erst dann in vollem Maße, wenn man die unbefriedigenden Ergebnisse der chirurgischen Ausschaltung peripherer und zentraler Schmerzbahnen (Leukotomie, Topektomie, Rindenunterschneidung, Thalamotomie u. a.), ihre Mortalität, ihre neurologischen Komplikationen und Persönlichkeitsveränderungen berücksichtigt. Nach Laßner läßt sich mit dem Megaphen gleichsam eine pharmakodynamische präfrontale Lobotomie durchführen, die an Wirksamkeit der gerade zur Bekämpfung des Karzinomschmerzes herangezogenen chirurgischen Unterbrechung vegetativer Bahnen nicht nachsteht.

Bei allen aufgeführten Indikationen für die Anwendung von Megaphen und Atosil beobachteten wir in der von uns gewählten Dosierung, die nur ausnahmsweise 100 mg pro die überstieg, keinerlei ernste **Nebenerscheinungen.** Die Patienten berichteten über ein erhöhtes (uns erwünschtes) Schlafbedürfnis, klagten zuweilen über Benommenheit und Schwindelgefühl, Trockenheit im Mund und Rachen, Obstipation und zeitweiliges Herzklopfen. Intramuskuläre Infiltrate wurden seit Verwendung von in Periston gelöstem Megaphen (Megaphen-K) nicht mehr beobachtet, desgleichen keinerlei Reizerscheinungen an der Venenwand bei der intravenösen Injektion und Infusion.

DK 616—009.7—085.778.296

Schrifttum: Bartsch, W.: Acta neurovegetativa, Bd. VII (1953), S. 218. — Bente: Pharmakol. Kongreß in Bonn, Okt. 1953. — Birkmayer, W.: Acta neurovegetativa, Bd. VII (1953), S. 189. — Bleiding, E. P. u. Bopp, K. Ph.: Med. Klin., 50 (1953), S. 746. — Broglie, M. u. Jörgensen, G.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 1564. — Courvoisier, S., Fournel, Z., Ducrot, R., Kolk u. Koetschet, P.: Arch. internat. pharmacodyn., 92 (1953), S. 305. — Emmrich, R. u. Preuß, E. G.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 1109. — Emmrich, R.: Neuralmedizin, 2 (1954), S. 204. — Ders.: Zschr. f. ges. Inn. Med., 9 (1954), S. 737. — Flamant, J.: Praxis, Bern, 43 (1954), S. 435. — Flügel, F.: Ärztl. Praxis, 5 (1953), S. 1. — Ders.: Med. Klin., 48 (1953), S. 1027. — Girard, Peilerat, Fraisse u. Denis: Lyon Médical, 11. 6. 1950, Nr. 24. — Götze, J.: Münch. med. Wschr., 97 (1955), S. 49. — Gutzeit, K.: Die Medizinische (1954), S. 179. — Jörgensen, G.: Die Therapiewoche, 5 (1954/55), S. 184. — Jörgensen, G., Flach, A. u. Voss, G.: Med. Klin., 49 (1954), S. 442. — Laborit, H.: Acta anaesthesiol., Belg., 2 (1951), S. 710. — Laborit, H., Huguenard, P. u. Alluaume, R.: Presse méd., 60 (1952), S. 206. — Leiblein, H.: Ther. Gegenw., 93 (1954), S. 413. — Linke, H.: Therapie-Kongreß Karlsruhe (1955). — Meier, I.: Med. Mschr., 8 (1954), S. 397. — Norpoth, L., Flacke, W. u. Clösges, J.: Dtsch. med. Wschr., 79 (1954), S. 189. — Orzechowski, G.: Ther. Gegenw., 93 (1954), S. 291. — Perlick, E.: Langenb. Arch. Dtsch. Zschr. Chir., 279 (1954), S. 799. — Petzold, H. u. Huth, J.: Zschr. f. ges. Inn. Med., 9 (1954), S. 742. — Ratschow, M.: Die Medizinische (1953), S. 1351. — Ders.: Therapiewoche (1952/53), H. 13/14. — Ders.: Acta neurovegetativa, Bd. VII (1953), S. 328. — Röttger, H. u. Bräutigam, H. H.: Geburtsh. u. Frauenhk., 14 (1954), H. 10. — Röttger, H.: Geburtsh. u. Frauenhk., 14 (1954), H. 8. — Sadove, Levin, Rose, Schwartz a. Witt, Chicago: J. Amer. Med. Ass., 155 (1954), 7, S. 626—628. — Schmitz, R.: Die Therapiewoche, 5 (1954/55), S. 393. — Scholten, C.: Med. Mschr., 7 (1953), S. 552. — Seyffert, H.-M.: Die Medizinische (1955), S. 226. — Trummer, W.: Ther. Gegenw., 92 (1953), S. 297. — Vialard, M.: Anesthésie et Analgesie, 10 (1953), S. 216. — Walter, P.: HNO, Bd. 4 (1954), Heft 9, S. 270. — Wirth, W.: Langenbecks Arch., Bd. 279 (1954). — Zeh, W.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 689. — Zettler, F.: Münch. med. Wschr., 95 (1953), S. 1295.

Summary: Thanks to their manifold pharmacodynamical properties the phenothiazine derivates Megaphen and Atosil constitute a valuable aid in the treatment of severe pain. Because of their potentiating effect on analgetics and hypnotics, their central sedative, neuroplegic, spasmolytic and local anaesthetic properties, these medicaments were used successfully for alleviating pains in cases such as severe peripheral circulatory disturbances, rheumatic and organic diseases, cancer, vegetative pains, finally when pain alleviation was necessary in order to carry out diagnostic and therapeutic interventions, and also in certain dermatological indications. The diversity and complicacy of origin and perception of pain require an individual dosage and mutual combination of phenothiazine derivates as well as combination with analgetics and other remedies (for instance hypnotics).

Résumé: Le mégaphène et l'atosil, des dérivés de la phénothiasine, sont des adjuvants de valeur pour lutter contre les états douloureux graves, grâce à leurs actions pharmacodynamiques multiples. Ils renforcent l'action des analgésiques et des hypnotiques, ils ont une action sédative centrale, neuroplégique, spasmolytique et anesthésique locale. Le dosage doit se faire individuellement. On les combine éventuellement à des analgésiques et d'autres médicaments (p. ex. des hypnotiques).

Anschr. d. Verf.: Magdeburg, Med. Klinik der Med. Akademie.

Aus der Augenabteilung der Krankenanstalt Rudolf-Stiftung in Wien
(Vorstand: Primarius Doz. Dr. *Josef Urbanek*)

Erfahrungen mit Antikoagulantien in der Augenheilkunde

von *J. Urbanek* und *H. Peskir*

Zusammenfassung: Thrombo-Holzinger hat sich bis jetzt bei der Therapie der Zentralvenenthrombose den anderen Antikoagulantien überlegen gezeigt. Die Anwendung ist einfacher, gefahrloser, eine besondere Laboratoriumstechnik zur Steuerung der Therapie ist nicht erforderlich, da mit den einfachen Kriterien der Bestimmung der Blutungs- und Gerinnungszeit eine eventuelle Überdosierung verhindert werden kann. Als Antidot ist eine intravenöse Kalziuminjektion sofort und ausreichend wirksam. In Kombination mit resorptionsfördernden Substanzen kommt es zur raschen und oft restlosen Wiederherstellung der Sehfunktion, so daß wir hoffen dürfen, daß im Hinblick auf diese Therapieerfolge die Prognose einer Zentralvenenthrombose günstiger als bisher gestellt werden kann.

Die ersten Anfänge der Erforschung der Blutgerinnung liegen jetzt schon über hundert Jahre zurück, und doch gelang es erst in den letzten zwanzig Jahren, den überaus komplizierten und komplexen Mechanismus der Gerinnung in seinen Einzelheiten zu erkennen, die pathologischen Abweichungen zu studieren und entsprechende therapeutische Maßnahmen zu entwickeln.

Entsprechend dem Antagonismus der gerinnungshemmenden und gerinnungsfördernden Substanzen im Blut stehen sich auch in der Krankheitslehre die zwei großen Gruppen der hämorrhagischen Diathesen mit ihren Untergruppen einerseits und der thromboembolischen Erkrankungen andererseits gegenüber.

Die überaus guten Erfolge, die man in der internen Medizin und Chirurgie mit der Prophylaxe thromboembolischer Affektionen durch Anwendung gerinnungshemmender Substanzen erzielen konnte, bewogen uns, auch in der Augenheilkunde gerinnungshemmende Substanzen bei der Thrombose der Zentralvene zu verwenden.

Nach amerikanischen Statistiken trat bisher nur bei 15% der Fälle von Zentralvenenthrombose eine Besserung ein; heute, seit der **Verwendung von Antikoagulantien,** liegt die Zahl der geheilten bzw. gebesserten Fälle bei 47%.

Auch wir verwendeten auf unserer Abteilung in den letzten Jahren bei unseren Patienten mit Zentralvenenthrombose außer den üblichen resorptionsfördernden Medikamenten Antikoagulantien, und zwar hauptsächlich Tromexan. Leider waren die Erfolge relativ gering und nicht unseren Erwartungen entsprechend. Es kam selten zu einer vollkommenen oder zumindest bemerkenswerten Wiederherstellung des Sehvermögens. Außerdem traten öfter Zwischenfälle in Form ausgedehnterer Blutungen auf, so daß die Therapie vorzeitig abgebrochen werden mußte. Die nachstehend angeführten und wahllos herausgegriffenen Fälle mögen dies veranschaulichen.

1. B. P., 64j. Frau, rechtes Auge Astthrombose bei Hochdruck und Diabetes, Visus 3/24. Therapie: Tromexan 20 Tage hindurch (4 Tage lang 2mal 1, 6 Tage lang 2mal 1/2 und 10 Tage lang 1mal 1/2 Tablette) unter Kontrolle der Prothrombinzeit, außerdem Rutiscorbin und Mirion. Bei der Entlassung nur teilweise Resorption der Blutungen, Visus unverändert.

2. N. M., 76j. Frau, rechtes Auge Zentralvenenthrombose, Visus bei Aufnahme 1/24, absolutes Zentralskotom für Weiß und Farben, ausgedehnte Blutungen am Fundus. Therapie: 20 Tage hindurch Tromexan, Dosierung nach Prothrombinzeitspiegel, außerdem Rutin und Mirion. Bei der Entlassung waren die Hämorrhagien nur zum Teil resorbiert, das Zentralskotom war wohl geschwunden, Visus jedoch unverändert.

3. E. E., 64j. Mann, rechtes Auge Zentralvenenthrombose, Visus bei Aufnahme 6/60. Nach 14 Tagen Prothrombinzeit 0, ausgedehnte Blutungen unter der Oberschenkelhaut, Medikation mit Tromexan abgebrochen, anschließend Vitamin K, Kalzium und Rutin.

Seit einem Jahr ist nun statt des Tromexan eine neuartige Polycarbonsäureverbindung — **„Thrombo-Holzinger"** — auf unserer Abteilung in Verwendung. Dieses Präparat beeinflußt nicht, wie Heparin, Dicumarin und ihre Derivate die Prothrombinbildung, sondern seine Wirkung beruht auf einer Fällung der Kalziumionen.

Das „alte" Gerinnungsschema nach Morawitz, demzufolge Fibrinogen durch das Ferment Thrombin in Fibrin umgewandelt wird, ist von Quick und Owren durch die Entdeckung neuer Faktoren ergänzt und weiterentwickelt worden. Im Laufe der Zeit wurden wieder neue Faktoren gefunden, zum Teil von verschiedenen Autoren auch verschieden benannt, so daß zuletzt ein scheinbar unübersichtliches Gewirr von Namen und Begriffen entstand. In neuester Zeit haben nun Marbet, Strässle und Winterstein eine gute Übersicht über den ganzen **Vorgang der Gerinnung** geschaffen und diesen im wesentlichen in fünf Phasen eingeteilt. In der sogenannten Vorphase findet eine Vasokonstriktion und Agglutination statt, die auf die Wirkung der Blutplättchen zurückzuführen ist. In der ersten Phase oder Hauptphase wird Thromboplastin gebildet, eine Reaktion, zu der die Anwesenheit von Kalziumionen erforderlich ist. Die Bildung von Thrombin aus der inaktiven Vorstufe Prothrombin erfolgt durch das Ferment Thromboplastin in der zweiten Phase, und zwar nur dann, wenn gleichzeitig Kalziumionen anwesend sind. Erst in der dritten Phase der Gerinnung entsteht aus dem Fibrinogen unter der Einwirkung von Thrombin Fibrin. In der Nachphase schließlich findet die Retraktion und Auflösung des Fibrins, die Fibrinolyse, statt.

Die Prothrombinbildung wird also durch Thrombo-Holzinger nicht beeinflußt, die Prothrombinzeit unterliegt daher keinen Veränderungen. Daraus ergibt sich der große Vorteil, daß bei der Medikation mit Thrombo-Holzinger auf die zum Teil umständliche und zeitraubende Prothrombinzeitbestimmung verzichtet werden kann. Man kann daher jederzeit eine Behandlung ambulant durchführen, ohne Komplikationen befürchten zu müssen. Bei Thrombo-Holzinger genügt die Beobachtung der Blutungs- und Gerinnungszeit, die von jedem Arzt an Ort und Stelle durchgeführt werden kann. Im Bedarfsfalle, bei ausgeprägter Verlängerung derselben, kann eine intravenöse Kalziuminjektion als sofort wirkendes Antidot einer eventuell auftretenden Blutung vorbeugen. Wir selbst hatten nie einen Zwischenfall zu verzeichnen, während früher doch öfter bei Behandlung mit Antikoagulantien Blutungen auftraten, zum Beispiel Epistaxis oder ausgedehnte Hautblutungen, zumal die Prothrombinzeit auch nicht immer ein verläßliches Kriterium darstellt und besonders bei kardialer Dekompensation, Leberschäden usw. a priori verändert ist.

Im folgenden seien einige **Fälle** aus dem von uns mit Thrombo-Holzinger behandelten umfangreichen Krankengut aufgeführt:

1. A. W., 54j. Mann, Astthrombose rechts, Hypertonie. Ausgedehnte Blutungen im Augenhintergrund, Parazentralskotom, Visus bei Aufnahme 2/24 p. Nach 20tägiger Behandlung mit Thrombo und Mirion gute Resorption der Blutungen, Visus 6/12 p., Skotom fast geschwunden.

2. D. M., 34j. Frau, Thrombose der Zentralvene rechts, Papillenödem, ausgedehnte Hämorrhagien, absolutes Parazentralskotom für Weiß und Farben. Visus bei Aufnahme 6/18? Nach 15 Tagen Thrombobehandlung gute Resorption der Blutungen, Aufhellung des Skotoms (relativ für Weiß und Farben).

3. B. F., 73j. Frau, Diabetikerin, Astthrombose links, peripapilläre Blutung, Hämorrhagien entlang der vena centralis superior. Parazentralskotom für Weiß und Farben. Visus bei Aufnahme 6/24 p. Nach 4 Wochen Thrombobehandlung vollkommene Resorption der Blutungen, Visus bei Entlassung 6/8—6/6 p. Reste des Parazentralskotoms.

4. M. F., 68j. Frau, Zentralvenenthrombose am einzigen Auge. An diesem Auge wegen eines glaucoma chron. drei Wochen vorher Elliotsche Trepanation. Visus bei Aufnahme 6/36, Papillenödem, ausgedehnte Hämorrhagien am Fundus, mehrere Parazentralskotome. Nach drei Wochen Thrombo- und Mirionbehandlung Visus 6/12, fast vollkommene Resorption der Blutungen.

Thrombo-Holzinger wird als intravenöse Injektion verabreicht, ein- bis zweimal täglich je eine Ampulle unverdünnt. Unverträglichkeitserscheinungen während der Injektion oder im Verlaufe der Behandlung traten nie auf. Überempfindlichkeit wurde ebenfalls nie beobachtet. Kalziumspiegel, Blutungs- und Gerinnungszeit wurden vor Beginn und nach Abschluß der Behandlung kontrolliert, im Bedarfsfall öfter.

Außer der vorteilhafteren und gefahrloseren Anwendung hat sich jedoch Thrombo-Holzinger vor allem in bezug auf den **Erfolg** der Therapie ausgezeichnet bewährt; denn neben der äußerst raschen Resorption der Netzhautblutungen trat auch bei den meisten Patienten eine gute, oft sogar eine restlose

Wiederherstellung der Sehfunktion ein, so daß sich die Frage erhebt, ob nicht außer der spezifischen gerinnungshemmenden Wirkung des Präparates durch die Fällung der Kalziumionen eine Verschiebung im Elektrolythaushalt eintritt, die günstige Resorptionsbedingungen schafft und so eine dauernde Schädigung der Netzhaut verhindert. DK 617.7—085.771.6

Schrifttum: Marbet, Strässle u. Winterstein: Medizinische (1955), 1, S. 21. — Owren: Der Mechanismus der Blutgerinnung. Triangel, Bd. I, Nr. 10 (Dez. 1954). — Gipperich: Gynäcologia, VI., 138 (Juli 1954), Nr. 1. — Greif: Wien. med. Wschr., 103 (1953), Nr. 14. — Schreiber: Ärztl. Praxis, 6 (1954), Nr. 50. — Ders.: Ärztl. Praxis, 7 (1955), Nr. 29.

Summary: For the treatment of thrombosis of vena centralis the preparation "Thrombo-Holzinger" has been proved to be of better value than other anti-coagulatives. The application is simpler and less dangerous. A special laboratory technique for directing the therapy is not necessary, as a possible overdosage can be prevented by the simple determination of bleeding and clotting time. Intravenous calcium injection as antidote is promptly and sufficiently effective. In combination with resorption promoting substances the visual function is quickly and completely restored. Thus, hope is expressed that, considering these successes in therapy of thrombosis of central vein, the prognosis of this disease will be more favourable in future.

Résumé: Le thrombo-Holzinger (composé de l'acide polycarbonique) s'est montré supérieur aux autres anticoagulant dans le traitement des thromboses des veines centrales. L'utilisation est plus simple, moins dangereuse et ne nécessite pas d'examens de laboratoires spéciaux pour guider le traitement, car on peut éviter un surdosage éventuel en utilisant les critères simples des temps de coagulation et de saignement. Le calcium I.V. est un antidote suffisant. En combinaison avec des substances favorisant la résorption on obtient un rétablissement rapide et souvent total de la vue.

Anschr. d. Verf.: Wien III/1, Rudolf-Stiftung, Boerhavegasse 8.

Fragekasten

Frage 109: Welche ist zur Zeit die aussichtsreichste Therapie der Leberzirrhose mit Aszites, diätetisch, pharmakologisch, chirurgisch usw.? Der Patient ist 52 Jahre alt, hat Malaria, Typhus, Lungentuberkulose überstanden.

Antwort: Die **internistische Therapie der dekompensierten Leberzirrhose** ist heute nicht mehr so zwecklos wie früher. Sie muß nur intensiv und langdauernd durchgeführt werden. Dabei sind folgende Prinzipien zu beachten:

1. Langdauernde Bettruhe mit heißen Leberwickeln, eiweißreicher, fettarmer Diät bei möglichster Einschränkung der Kochsalz- bzw. Natriumzufuhr;

2. intravenöse Gabe von Leberhydrolysaten über Monate, ja Jahre hinaus (Laevohepan, Prohepar, Ripason) zusammen mit Laevulose;

3. als Diuretikum das jetzt in den Handel gekommene Präparat „S 25", ein Purinkörperpräparat, das i.v. zusammen mit den obengenannten Leberhydrolysaten in der Mischspritze gegeben werden kann. Vor der Anwendung von Kationenaustauschern wird gewarnt, zumindest ohne klinische Kontrolle mit laufenden Mineralstoffwechselbestimmungen (Kalium!), was sich aus technischen Gründen sowieso kaum jemals machen lassen wird. Dagegen kann Diamox ohne Gefahr einer Kaliumverarmung des Organismus gegeben werden, wenn man folgendes beachtet: laufende Kaliumsubstitution durch Diathen, 3mal tgl. 1 Teelöffel. Diamox-Gabe in intermittierenden Dosen, indem man an 2 Tagen hintereinander jeweils morgens 1 Tabl. Diamox verabreicht, dann 3—4 Tage Pause, dann wieder 2 Tage lang Diamox usw.;

4. zur Anregung der Kollateralenbildung Skarifikationen der Bauchhaut, wie sie von uns bei der Aszitesbehandlung angegeben worden sind;

5. bei geeigneten Fällen ist die chirurgische Behandlung des Pfortaderhochdrucks durch porto-kavalen oder spleno-renalen Kurzschluß heute sehr erfolgreich. Voraussetzung dafür ist aber, daß die Leberfunktion gut ist und Gefahr nicht durch eine Leberinsuffizienz, sondern durch die portale Hypertension und ihre Folgen (Ösophagusvarizen) droht. Die Indikationsstellung zum Eingriff ist aber schwierig und sollte nur nach vorausgegangener Laparoskopie und Leberpunktion durch einen auf diesem Gebiet sehr erfahrenen Untersucher gestellt werden, da der Eingriff naturgemäß groß ist.

Ausführliche Darstellung mit Literaturhinweis siehe bei Kalk: Zirrhose und Narbenleber. Stuttgart 1954, bei Enke.

Prof. Dr. med. *H. Kalk*, Kassel.

Frage 110: Ein 59j., sonst vitaler Mann, erkrankte ohne Prodromalien unter den Zeichen eines partiellen Ileus. Der zu Rate gezogene Chirurg vermutete an Hand der Röntgenkontrollen eine Tumorstenose. Da keine Eile geboten erscheint, wird drei Tage später laparotomiert. Es ergibt sich, daß kein Tumor vorliegt, sondern die Appendix nach hinten bis zur Flexura hepatica umgeschlagen, dort verklebt und durch diarrhöischen Stuhlinhalt kolbig aufgetrieben war. Operation und postoperativer Verlauf zunächst gut. Am Morgen des 5. Tages nach der Operation erstmalig spontan Stuhlgang, ausgesprochenes Wohlbefinden. Zum Beginn des Frühstücks plötzliche Schwäche und Kreislaufkollaps. Mit Hilfe von Kreislaufmitteln (Veritol), Strophanthin, subkutaner Infusion, Sauerstoff und Thrombocid, erholt sich der Pat. wieder für kurze Zeit, kollabiert wieder, erholt sich nochmals bis zur scheinbaren völligen Überwindung seiner Kreislaufschwäche. Kurz darauf wieder Kollaps, Zyanose, Exitus. Am Tage vorher hatte der Pat. einige kleine Schwächezustände mit Schweißausbrüchen. Eine Autopsie fand auf Wunsch der Ehefrau nicht statt. Nach dem geschilderten Ablauf dieses Vorganges besteht jedoch an einer Thromboembolie des rechten Herzens kein Zweifel.

In der Anamnese lag eine Sudecksche Erkrankung der Mittelfußknochen nach einem Trauma im 3. Jahr vor. Bei einer Blutentnahme 3 Tage vor der Operation beobachtete ich eine ausgesprochene Viskosität des Blutes. Ich machte den Chirurgen auf diese Beobachtung und auf den mir bekannten niedrigen Blutdruck ausdrücklich aufmerksam unter Hinweis auf die Emboliepropylaxe. Der Chirurg, den ich als Operateur schätze, bedeutete mir, daß er im Hinblick auf die evtl. durchzuführende Darmresektion vor der Operation keine Antikoagulantien gebe, um einer Nachblutung keinen Vorschub zu leisten, außerdem sei eine Embolieprophylaxe bis zum 4. Tag nach der Op. nicht nötig, da vorher kaum eine Embolie eintrete. Nach der Op. ließ ich den Chirurgen wiederum meinen Wunsch nach der Embolieprophylaxe erkennen und gab zu verstehen, daß man mit Hilfe der Prothrombinzeit das Spiel mit Mittel und Gegenmittel ja in der Hand habe.

Als ich am Abend des 3. Tages wiederum erinnerte, erklärte mir der Chirurg: morgen ist der 4. Tag (ein Sonntag), morgen fangen wir an. Es geschah jedoch nichts, und obwohl eine med.-techn. Ass. Sonntagsdienst hatte, wurde noch nicht einmal die Prothrombinzeit bestimmt, die bei diesem Pat. überhaupt nie nachgeprüft wurde. Kreislaufmittel wurden auch nicht gegeben.

Besteht nun nach der Schilderung des Todeseintrittes ein Zweifel an einer Thromboembolie, wobei noch zu erwähnen ist, daß mir der Pat. seit Jahren als herzgesund bekannt war?

Muß man von einem erfahrenen Chirurgen das Wissen darüber voraussetzen, daß Sudeck-Patienten mit ihrer Parasympathiko-Hypertonie a priori emboliegefährdet sind? Ist ein Chirurg verpflichtet, wenigstens die Prothrombinzeit nachzuprüfen, insbesondere wenn er von einem Kollegen mit größerer laborärztlicher Erfahrung auf die schon makroskopisch erkennbare Viskosität des Blutes aufmerksam gemacht wird?

Wenn die Diagnose Thromboembolie anzuerkennen ist (was ja an sich der Chirurg durch die Anwendung von Thrombocid in letzter Stunde gewissermaßen schon getan hat), hätte erfahrungsgemäß und nach menschlichem Ermessen diese Todesursache durch Embolieprophylaxe ausgeschaltet werden können?

Ist die Unterlassung dieser Prophylaxe als Kunstfehler zu bezeichnen? Wenn ja, grenzt dieser Kunstfehler, insbesondere unter den geschilderten Begleitumständen (Sudeck, Hinweis auf die Viskosität des Blutes), an fahrlässige Tötung?

Antwort: Nachdem keine Sektion erfolgt ist, bleibt die Diagnose **Thromboembolie** ungeklärt. Mir sind Fälle erinnerlich, bei denen alle klinischen Zeichen für eine Embolie sprachen, die Obduktion aber zum Erstaunen der Kliniker einen akuten Herztod ergab.

Die Parasympathiko-Hypertonie bei Sudeck-Patienten wird fast von allen Bearbeitern dieses Krankheitsbildes anerkannt, jedoch kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, daß ein Patient mit Parasympathiko-Hypertonie a priori emboliegefährdet ist. Eine Verpflichtung zur Kontrolle der Prothrombinzeit besteht für den Chirurgen nur, wenn er mit **Antikoagulantien** behandelt.

Erfahrungsgemäß sind leider nicht alle mit Antikoagulantien behandelten Patienten vor einer tödlichen Embolie zu bewahren.

Die Unterlassung der Antikoagulantientherapie kann keinesfalls als Kunstfehler bezeichnet werden, und von einer fahrlässigen Tötung kann keine Rede sein. In der Chirurgischen Poliklinik der Universität München (Direktor Professor Dr. H. Bronner) wird beispielsweise nur in seltensten Fällen Antikoagulantientherapie getrieben, dagegen werden vor allen größeren Eingriffen die Beine mit Elastoplastverbänden nach Fischer versehen und die Patienten am Tag nach der Operation zum Aufstehen gebracht. Prof. Dr. *V. Struppler*, Oberarzt.

Zu **Frage 55,** Nr. 25, S. 835: **Augenschädigungen durch Saccharin.** Als Ergänzung zu den Bemerkungen von Rohrschneider in München zur Frage, ob Saccharin irgendwelche Einflüsse auf das Sehvermögen entwickeln kann, darf ich noch folgendes hinzufügen:

Im Rahmen einer eingehenderen persönlichen Umfrage bei 1000 Personen, die ich in den ersten saccharinreichen Jahren nach dem letzten Kriege durchführte und die mir eine Anzahl recht interessanter Aufschlüsse brachte, wurde auch nach Augenstörungen gefahndet.

Obgleich mehrere Patienten, darunter auch Ärzte, gehört haben wollten, daß es unter Saccharineinfluß zu den verschiedensten Augenschädigungen kommen könnte, hatte nicht ein einziger meiner eigenen Befragten selbst etwas an den Augen gespürt. Was die bisherige Literatur anlangt, so kann es allerdings nach Carlson und Mitarbeitern als erwiesen gelten, daß nach intravenöser Injektion von 100—200 mg Saccharin dieser Süßstoff tatsächlich auch in die Tränenflüssigkeit übertritt. Bei Versuchen von Ross und Schmidt über den Einfluß auf die Dunkeladaptation, bei denen 13 Personen je 1 Tablette Saccharin (vermutlich zu 30 mg) in einer Tasse Malzkaffee verabreicht wurden, ergaben sich jedoch lediglich Abweichungen in der Adaptationskurve vor und nach dem Reiz, die nur geringfügig waren und den Bereich der Streuung nicht überschritten.

Daß es in Ausnahmefällen zu allergischen Reaktionen kommen kann, ist sicher: Grundfest schilderte vor Jahren einmal einen Fall mit jeweiligem Anschwellen der Augenlider und Bindehäute. Ich selbst sah einen ähnlichen Fall vor einigen Jahren bei einer Frau mit gleichzeitigem starkem Tränenfluß. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, wenn auch mehr von historischem Interesse, die Tatsache, daß ehedem das Saccharin einmal eine gewisse Rolle in der Augentherapie gespielt hat. So benutzte Trousseau Saccharinlösungen in Verdünnungen von 1 : 200—500 als Desinfiziens bei Konjunktivitis, wie auch nach einer Notiz in der Semaine Médicale vom Jahre 1898 das Saccharin sogar in einer Konzentration von 5,0—10,0 auf 30,0 g Wasser zu subkonjunktivalen Injektionen bei Keratitis und Hornhauttrübungen empfohlen worden war.

Was die neueren Süßstoffe anlangt, so darf an dieser Stelle noch erwähnt werden, daß der sogenannte „Intensiv-Süßstoff" (1-Propoxy-2-amino-4-nitrobenzol), der gegenüber dem Rohrzucker eine 4000fache Süßkraft besitzt, im Gegensatz zum Saccharin keinerlei entzündungswidrige Eigenschaften aufweist. Versuche, die damit am Kaninchenauge nach senfölbedingter Chemosis durchgeführt wurden, ließen jedenfalls keinerlei antiphlogistische Wirkung erkennen (E. Hannig). Außerdem stellten Vandam und Lamont fest, daß dieser Süßstoff am Kaninchenauge keine größere anästhetische Wirkung als Kokain entfaltet, daß also eine Einführung dieser Substanz gegenüber den bereits bekannten Süßstoffen im Rahmen von Anästhesierungsversuchen keine Fortschritte bedeuten würde.

Insgesamt darf jedenfalls allen Diabetikern gesagt werden, daß sie, abgesehen von seltenen allergischen Reaktionen, praktisch ohne jede Gefährdung des Auges Saccharin nehmen können.

Prof. Dr. med. *F. Lickint*, Dresden-A. 20, Rungestraße 39.

Referate

Kritische Sammelreferate

Krankheiten der Atmungsorgane

(ausschließlich der Lungentuberkulose)

von Prof. Dr. *Helmuth Bohnenkamp*, Oldenburg (Oldb.), Evangel. Krankenhaus

Wie in allen Teilgebieten der medizinischen Forschung ist für den aufmerksamen Leser der Weltliteratur, auch eines so umschriebenen Gebietes wie der Anatomie, Physiologie und Klinik der Respirationsorgane, der ständige Zufluß von neuen Fragestellungen, Experimenten und Einsichten eindrucksvoll.

Jere Mead, James L. Whittenberger (1) glauben, aus der **gleichzeitigen Registrierung eines Pneumotachogramms und des Wasserdrucks in der Speiseröhre,** mit Hilfe eines kleinen Gummiballons, bestimmte physikalische Eigenschaften der menschlichen Lunge während der Atmung erfassen zu können. Sie drücken den Lungenwiderstand aus in cm-Wasser/l/sec. Sie finden ein reziprokes Verhältnis des Lungenwiderstandes zur Größe der Vitalkapazität. Die normale Ein- und Ausatmung in Ruhe macht danach keine nennenswerte Änderung des Lungenwiderstandes. Starke Willküreinatmung ändert den Widerstand stark. In einem parabolischen Kurvenverlauf, bei entsprechend starker Ausatmung, soll der Widerstand sogar auf das 20fache des Ruhewertes ansteigen!

Björn Nordenström (2) prüfte die **Lungendurchflußzeit,** um Auskunft zu bekommen, wie weit Ausschaltung von Lungengewebe, z. B. durch Operation, diese beeinflußt. Die Messung erfolgte mit einer densometrischen Methode, bei der ein Elektrokymograph, nach Injektion von Kontrastmitteln, durch ein Herzkatheter in die Pulmonalarterie oder den rechten Vorhof eingeführt, die Messungen vollzog. Wurde eine Pulmonalarterie (durch Ballonsonde) abgepreßt, beschleunigte sich sofort die Zirkulationszeit im Lungenkreislauf in beiden Lungen. Offenbar nimmt in sinnvoller Weise der kleine Kreislauf das Herzminutenvolumen ohne eine wesentliche zusätzliche Belastung des Herzens auf diese Weise kompensatorisch auf.

Krall, Rodewald, Hoffheinz (3) haben ebenfalls eine **Blockierung der Arteria pulmonalis einer Seite** durchgeführt und mit Hilfe eines 3lumigen Katheters gleichzeitig eine Angiographie der Lunge durchgeführt. Sie bestimmten den Sauerstoffteildruck dabei und stellten zum Teil beträchtliche Kurzschlüsse fest. Sie schließen hieraus und aus dem Mißverhältnis des Röntgenbefundes zu den Werten des O_2-Druckes, daß schlecht durchblutete Lungenteile, z. B. länger währende Atelektasen, durch reflektorische Verengung anderer Gebiete ausreichend durchblutet werden. Wurden die Kranken belastet, so zeigten freilich die Werte des Sauerstoffdrucks bei der angewandten Methode keine besonderen Veränderungen.

A. van Goor (4) prüfte an mit Numal narkotisierten Kaninchen die **Größe des Gasaustausches außerhalb der Lungen.** Der pulmonale Gaswechsel wurde mit den bekannten guten Diaferometern hinsichtlich des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Ausscheidung messend verfolgt. Die Narkose als solche ließ die gewohnten Schwankungen im Gasaustausch verschwinden. Dasselbe trat bei subkutaner Einspritzung von Stickstoff ein. Bei gleichartiger Injektion von O_2 oder CO_2 traten die ursprünglichen Erscheinungen im Gaswechsel wieder auf. Rein nervale Reflexe für diese Erscheinungen glaubt der Verfasser ablehnen zu müssen. In weiteren Versuchen mit Zufuhr von 300 cm^3 O_2 in den Magen bemerkte man eine beträchtliche Abnahme des O_2-Verbrauchs durch die Lungen. Ähnliche Folgen hatte die Zufuhr gleicher Mengen von Sauerstoff in das Rektum. Ja, bei einer Durchströmung des ganzen Darmtraktes (bei narkotisierten und laparotomierten Tieren) mit O_2 sank der Pulmonalgaswechsel auf 50%. Nach Verschluß der Luftröhre konnte bei Sauerstoffdurchströmung des Intestinums eine Überlebenszeit der Tiere zwischen 12 bis 16 Minuten beobachtet werden. Vorsichtshalber betont der Physiologe freilich, daß beim Menschen die intestinale Oberfläche in einem ungünstigeren Verhältnis zum Körpergewicht stehe, und der Effekt also geringer sein wird. Auch beim Versuchstier konnte niemals der extrapulmonale Gaswechsel vollständig, höchstens nur kurzfristig, die Lungenatmung ersetzen.

Eine weitere physiologische Arbeit über den **Einfluß von Steroid-Hormonen auf die Lungenbelüftung** stammt von H. Loeschke (5). In dieser Zusammenfassung wird die Umstellung der Lungenventilation während des Menstruationszyklus und der Gravidität als Folge der hormonalen Steuerungsvorgänge beschrieben. Mit Hilfe der Bestimmung des Atemminutenvolumens in verschiedenen Anordnungen und mit verschiedenen CO_2-Gemischen wurden Atmungskurven gewonnen, dabei in Beziehung gesetzt zum alveolaren CO_2-Druck. Es wurde bei den weiblichen Hormonen Progesteron und Östradiolbenzoat die stärkste Steigerung der Ventilation, nach Testoviron (Propionat) sowie nach Cortison-Azetat und nach ACTH nur geringe Erhöhung der Atmung gefunden. Nach DCA fand sich eine, freilich sehr geringe, Veränderung der Lungenbelüftung. Die Ergebnisse werden mit den Verhältnissen der Gravidität und dem Monatszyklus der Frau verglichen, und die dabei gefundene erhöhte Lungenventilation auf die weiblichen Sexualhormone zurückgeführt. Es werden weitere, z. T. noch hypothetische Folgerungen gezogen.

Von den klinischen Arbeiten beschäftigt sich wieder eine kaum noch zu bewältigende Fülle von Mitteilungen mit dem Bronchialasthma. Es ist durchaus zu erkennen, daß wir eine völlig lückenlose Einsicht in die Entstehung und das Wesen des Asthma bronchiale eben noch keineswegs besitzen. Manche Untersuchungen wirken geradezu befremdend.

Folch-Solé, Bosch-Mollera (6) prüften **Bernsteinsäure** und die Verbindungen davon für die Verwendbarkeit beim **Asthma bronchiale** und bei anderen Formen von Dyspnoe. Der Grundgedanke hierbei war die Tatsache, daß die Bernsteinsäure und ihre Verbindungen Eigenschaften eines Anti-Histamins haben. Es wurde i.v. oder i.m. eingespritzt. Nur bei i.m. Injektionen konnte bei etwa $^2/_3$ der Fälle eine Besserung erzielt werden. Kombinationen mit anderen Präparaten (Aminophyllin) verstärkte die Wirkung beim Asthma bronchiale.

In vielen Mitteilungen werden immer wieder die günstigen Erfolge von dem Corticotropin-Hormon berichtet. Auch der Ref. ist immer wieder beeindruckt von der erstaunlichen Wirkung des Cortisons (Decortin) beim schweren Asthmaanfall. So berichtet K. Ball (7) über sehr sorgfältige Prüfungen der **Wirkungen des Corticotropins bei Asthmakranken,** die schon monatelang an schwerem Asthma litten. Es wurde nach dem Vorbild der Ausschaltung von subjektiver Täuschung durch Plazebos, ohne Wissen des Arztes und des jeweiligen Pat., die Behandlung durchgeführt. Die günstige Wirkung des Hormons stellte sich dabei eindeutig heraus. Sie konnte also nicht auf den psychischen Einfluß etwa des Behandlers bezogen werden. Zugleich wird über mehrere Todesfälle berichtet, die aber nicht dem Cortison zur Last zu legen sind, die aber doch die Lebensgefährdung der Kranken im Anfall beweisen. Die täglichen Dosen an Hormonen betrugen 25 mg.

Daß die **Verwendung von Cortison große Vorsicht** erfordert, beweist u. a. die Arbeit von Irwin, Hennemann, Wang, Burrage, Gordon, Gilchrist. Es wird berichtet, daß, nach allerdings großen Gaben von Cortison, allergisches Asthma symptomfrei wurde. Für den deutschen Therapeuten sind die Dosen gewaltig: anfangs 75 mg in 24 Std., später 50 mg. Allmählich wurde dann abgebaut. Doch mußte meistens tgl. 1mal 25 mg, im Minimum die Hälfte davon gegeben werden. Aber trotz besonderer Vorsicht hinsichtlich von Gegenanzeigen, wie Tbk., Diabetes, Blutungsneigung im Magen und Darm, Nervenkrankheiten u. a. bekamen alle Kranken, wie bei der Cushingschen Krankheit, Osteoporose, Blutdrucksteigerung, psychische Veränderungen, Gefäßstörungen. Sie empfehlen, durch Röntgenuntersuchungen das Skelettsystem auf Osteoporose zu überprüfen. Sie fanden sogar Einbruch von Wirbelkörpern durch die Osteoporose! — Wegen der günstigen Erfahrungen mit NN-Rindenhormon, auch in Fällen eines hartnäckigen Asthmas, prüften Leslie, Blahd, Adam (9) den **Einfluß von Adrenalin-Zufuhr auf die NN-Rindenfunktion** und die Adrenalin-Toleranz chronischer Asthmatiker. 5 Kranke zwischen 57 und 67 Jahren mit chronischem Asthma bronchiale, die lange Zeit hindurch tgl. Adrenalin injiziert bekommen hatten, wurden u. a. mit Adrenalin und ACTH und Demerol (unserem Dolantin entsprechend), belastet. Im einzelnen wurden, neben den klinischen Feststellungen, noch das Na im Schweiß, und entsprechend dem Thorn-Test die Eosinophilenzahl festgestellt. Auf Adrenalin zeigte sich bei der Belastung keine Reaktion mehr. ACTH jedoch vermochte noch die NN-Rinde anzutreiben. Erst wenn eine Weile das Adrenalin als Medikament abgesetzt war, zeigte sich bei erneuter Darreichung eine günstige Wirkung.

Bei der oft ungeklärten Verursachung eines **Spontanpneumothorax** ist ein zusammenfassender Bericht über 60 Fälle eines solchen Vorkommnisses in der Beobachtung von 1949—1953 bei nur männlichen Kranken zwischen 17 und 70 Jahren, $^2/_3$ davon zwischen 20. und 30. Lebensjahr, im Marien-Hospital Philadelphia sehr aufschlußreich. Die Autoren R. Jones, Lyons (10) beschuldigen als Hauptursache des Spontanpneumothorax das Einreißen dicht unter der Pleura gelegener Emphysembläschen. Tbk. wurde nur ein einziges Mal festgestellt, eine körperliche Belastung nur 8mal ermittelt. Etwas über $^1/_7$ hatte mehrfach wiederkehrenden Spontanpneumothorax, über die Hälfte hatten sofort bei Beginn der Erkrankung Dyspnoe. Die Mehrzahl kam erst nach 5 Tagen ins Krankenhaus. 18 Kranke hatten einen Totalkollaps einer Lunge, ebenso viele einen beträchtlichen Teilkollaps bis zu 75%. Die Beschwerden der Kranken standen im allgemeinen nicht in einer klaren Beziehung zum Ausmaß des Pneumothorax. Am meisten bewährte sich bei der Behandlung ein streng konservatives Vorgehen. Wenn bei täglichen Röntgenkontrollen sich nach 8 Tagen keine Besserung zeigte, so wurde mit dem Absaugen mit einer besonderen und gut beschriebenen Apparatur mittels Katheter begonnen. Nur bei Spannungspneumothorax (1 Fall), ferner bei Beeinträchtigung der anderen Lunge und bei Herzerkrankungen ist das sofortige Absaugen geboten. Wenn die Lunge sich bei der Saugdrainage nicht in 8 Tagen wieder genügend ausdehnt, was bei den Fällen der Autoren in der Mehrzahl der Fälle schon nach 48 Stunden der Fall war, so wird zur Operation geraten. Sie benötigten nur einmal die Thorakotomie für den Verschluß von den angerissenen Emphysembläschen bei einem 71jährigen. Durchweg war die Prognose aller Fälle günstig. Freilich ist nicht selten mit Rezidiven zu rechnen. Wirklich ernst ist immer nur der Spannungspneumothorax, ferner der Hämopneumothorax und die Doppelseitigkeit des Ereignisses, ferner auch das Emphysem. Das in dem Beobachtungsgut ziemlich häufige Auftreten eines Seropneumothorax hatte nur geringe Folgen. Fast immer wurde der Erguß spontan resorbiert. Mit Recht, auch nach Erfahrungen bei uns während des Krieges, wird darauf aufmerksam gemacht, daß ein Lufttransport solcher Kranken bei Verdacht auf Pneumothorax vermieden werden sollte.

Nach wie vor ist im Schrifttum über die **entzündlichen Krankheiten der Lunge** die Berichterstattung über atypische Pneumonien vorherrschend. Norman R. Grist (11) berichtet über die Viruspneumonie in Glasgow innerhalb von 3 Jahren. In zwei Krankenhäusern der Stadt konnten die als Pneumonie eingewiesenen Kranken in 60% als solche mit einer richtigen Diagnose festgestellt werden. Die Virusursache der Erkrankung wurde serologisch zu sichern gesucht. Unter 823 Fällen wurde eine Ornithosis nur in 0,4%, eine atypische Pneumonie mit dem Befund positiver Kälteagglutinine ebenfalls in 0,4% von 513 Fällen festgestellt. Andere Titer, wie MG-Agglutinine wurden in 0,1% bei 771 Fällen nachgewiesen. Q-Fieber wurde nicht gefunden (bei 127 Pat.). Dabei fanden sich bei einem Kinde mit gesicherter früherer Q-Fiebererkrankung serologisch deutlich die Antikörper im Serum! Im ganzen zeigt sich also, daß von all den festgestellten Pneumonien in Glasgow nur ein ganz kleiner Bruchteil einer Virusinfektion zugeschrieben werden muß, die freilich nur durch die — gewöhnlichen — Laboratoriumsteste dieser Art diagnostisch zu sichern waren. Es wird freilich vermutet, daß auch Viruspneumonien vorliegen, die heute noch nicht durch solche Teste erfaßt werden. Die Mehrzahl der Pneumoniefälle gehört doch noch dem Formenkreis der sozusagen „klassischen Pneumonien" an, die günstig auf die antibakterielle Therapie mit Sulfonamiden und Penicillin ansprechen.

Mit welchen Schwierigkeiten die Forschung bei der **ätiologischen Ergründung der abakteriellen Pneumonien** zu tun hat, zeigt die Bemühung von Ylinien, Ahvenainen, Pentinnen (12). Sie versuchten bei kindlichen Pat. mit interstitieller Pneumonie mit Hilfe der Untersuchung von Material aus den Lungen, von Kehlkopfabstrichen und Blutproben das vermutete Virus zu fassen. Sie impften Mäuse, junge Meerschweinchen und Katzen, überimpften in bekannter Weise auf die Allantois des Hühnerembryos, hatten aber fast durchweg, trotz aller Sorgfalt kein positives Ergebnis. Nur in einem Falle der Übertragung frischen Lungenmaterials auf junge Katzen ließ sich in Passage die interstitielle Pneumonie nachweisen.

Ref. meint, daß es gut ist, von Zeit zu Zeit auch einmal auf die Mühen der forschend tätigen Ärzte für den Praktiker hinzuweisen. Wieviel notwendige Arbeit im Negativen liegt unseren späteren Kenntnissen doch zugrunde!

Schrifttum: 1. Mead, Jere, Whittenberger, James L.: I. Appl. Physiol., 5 (1953), S. 779. — 2. Nordenström, Björn: Acta radiol. Stockholm, 41 (1954), S. 209. — 3. Krall, Rodewald, Hoffheinz: Thoraxchirurgie, 1 (1954), S. 434. — 4. van Goor: Proc. Kon. Nederl. Akad. Wetensch, Ser. C, 55 (1952), S. 617. — 5. Loeschke, H.: Klin. Wschr. (1954), S. 441. — 6. Folch-Sole, Bosch-Mollera: Med. clin. (Barcelona), 22 (1954), S. 30. — 7. Ball, K.: Lancet (1954), S. 1162. — 8. Irwin, Hennemann, Wang, Burrage, Gordon, Gilchrist: J. Allergy, 25 (1954), S. 201, S. Louis. — 9. Leslie, Blahd, Adam: J. Laborat. Clin. Med., 41 (1953), S. 865, S. Louis. — 10. Jones, R., Lyons: Amer. J. Med. Sc., 227 (1954), S. 13. — 11. Norman, Grist, R.: Lancet (1954), S. 650. — 12. Ylinen, Ahvenainen, Pentinnen: Ann. med. exper. biol. Fenniae, 31 (1953), S. 263.

Anschr. d. Verf.: Oldenburg (Oldb.), Evangelisches Krankenhaus.

Infektionskrankheiten

von Prof. Dr. med. *A. Herrlich*, München

Viruskrankheiten (Schluß)

Die Stellung der Viren der **Trachom-Psittakose-Lymphogranuloma inguinale Gruppe** ist umstritten. Sie gehören zu den größten Virusarten und besitzen schon Ähnlichkeit mit den niedrigen Mikroorganismen. So sind sie vor allem dadurch charakterisiert, daß sie durch Antibiotika wie auch durch bestimmte Sulfonamide beeinflußt werden können. Man hat ihre Virusnatur darum bestritten. Es ist nicht Aufgabe dieses Sammelreferats, auf diese Diskussion und auf das Für und Wider einzugehen, doch sollen hier die Beziehungen zu den Erregern der oben genannten Gruppe und den Erregern von Trachom und Einschlußblenorrhöe kurz besprochen werden. Gemeinsam ist ihnen der Entwicklungszyklus mit Elementarkörperchen, Ausbildung von Vakuolen um diese, Umbildung zum Einschlußkörperchen, Zerfall des Initialkörpers und Ausbildung neuer infektionstüchtiger Elementarkörperchen. Gemeinsam ist ihnen ferner die beachtliche Größe, die geringe Filtrierbarkeit und die Empfindlichkeit gegen Sulfonamide und Antibiotika. Auf Grund dieser gemeinsamen Merkmale wurden sie von Moschkowsky, gefolgt von Rake und Thygeson und anderen in der Familie der Chlamydoaceae vereint, die mit den Rickettsiaceae und den Bartonellaceae die Ordnung der Rickettsiales bilden. Im deutschsprachigen Schrifttum wird die Familie der Chlamydoacea nicht zu den Rickettsien, sondern als Trachom-Psittakose-Lymphogranuloma inguinale Gruppe den „großen Virusarten" zugeteilt. Dazu gehören auch der Erreger der Katzenkratzkrankheit, bestimmte Pneumonitisviren, das Kälbervirus, der Erreger des Virusabortes beim Schaf und schließlich noch einige Konjunktivitisviren. Neben den genannten gemeinsamen Merkmalen scheint zwischen diesen Erregern auch eine gekreuzte Immunitätsreaktion vorhanden zu sein. Nach Rake, Schaffer und Thygeson gibt es mit Seren von Trachomatösen und Lymphogranuloma-Psittakoseantigen eine positive Komplementbindung. Die gemeinsamen Affinitäten zu den Rickettsien sind die Dimensionen, Färbbarkeit und Filtrierbarkeit, ferner das intrazelluläre Vorkommen und die fehlende Züchtbarkeit auf gewöhnlichen Nährböden. Der Unterschied zu den Rickettsien liegt darin, daß diese Virusgruppe keine Gliederfüßler als Zwischenwirt besitzt und daß sie einen komplizierten Entwicklungsgang durchmacht.

Bei den Erregern der Trachom-Lymphogranuloma inguinale Gruppe handelt es sich also um eigenartige „Viren", die sich von dem typischen Virus oder „Euvirus" nach Troll wohl unterscheiden.

Eine der wichtigeren Viruserkrankungen aus dieser Gruppe ist das **Trachom.** Eine zusammenfassende Übersicht über den neuesten Stand der Trachomforschung hat in jüngster Zeit Bietti gegeben. Über die Stellung des Trachomerregers wurde schon oben referiert. Das Virus ist etwa 0,25 μ groß, ist filtrierbar und kann im Lichtmikroskop nachgewiesen werden. Sein Entwicklungszyklus läuft über die Elementarkörperchen, die Lindnerschen Initialkörperchen und die Halberstädter-Prowazekschen Epitheleinschlüsse. Auf Grund der verschiedensten Untersuchungen, wie Färbung der Nukleinsäure, Verhalten der Einschlüsse gegenüber Antibiotizis, glaubt man immer mehr ausschließen zu können, daß die Trachomeinschlüsse nur unspezifische Zellreaktionen darstellen.

Die Züchtung des Trachomvirus bereitet noch erhebliche Schwierigkeiten. Züchtungsversuche wurden unternommen in Gewebekulturen, durch Überimpfen auf Gehirn, Auge und Hoden von kleinen Laboratoriumstieren und schließlich mit Hilfe einer verbesserten Viruskultivierung im bebrüteten Hühnerei, durch Beimpfung der Chorioallantoismembran und des Dottersackes. Zwar berichten schon verschiedene Forscher über positive Ergebnisse, eine sichere Züchtungstechnik liegt jedoch noch nicht vor. Bietti züchtete das Virus im Dottersack bebrüteter Hühnereier, die Übertragung des Trachoms aus dem Dottersack gelang jedoch nicht. Interessant und für eine etwaige Diagnose von Bedeutung sind die Beobachtungen von Bietti, daß die embryonalen Flüssigkeiten trachominfizierter, bebrüteter Hühnereier eine positive Hämagglutinationsreaktion ergeben. Über die Züchtung des Trachomvirus arbeiteten besonders die japanischen Forscher der Gruppe um Kirisawa, unter denen Arakawa und Kitamura, Tsutsui, Mitsui und Tanaka zu nennen sind. Sie züchteten das Trachomvirus im Mäusegehirn und halten dieses Züchtungsverfahren für das geeignetste. In drei Mitteilungen berichten sie über Neutralisation, Komplementbindung, Virulenzsteigerung, Immunität und Chemotherapie, sowie über die biochemischen Eigenschaften und den Stoffwechsel des Virus und schließlich mit Hilfe des Elektronenmikroskops über seine Morphologie.

Von den klinisch-epidemiologischen Problemen interessiert immer wieder die beschriebene Verschiedenheit individueller und rassischer Anfälligkeit, z. B. die geringe Empfindlichkeit der Neger. Bietti bejaht diese individuelle Anfälligkeit in Verbindung mit Unterernährung durch Kalorien- und Eiweißarmut. Verschiedentlich wird sie aber verneint.

Das Therapieproblem des Trachoms scheint größtenteils gelöst zu sein. Die modernen Behandlungsmittel lassen sich in 2 Gruppen aufteilen, in Mittel, die direkt auf das Virus wirken, und in Therapeutika, die nur die dem Trachom vergesellschaftete Bakterienflora bekämpfen. Zu ersteren gehören Chloramphenicol, das synthetische Tetracyclin (Achromycin), Erythromycin, das Magnamycin und bestimmte Sulfonamide, zu letzteren eine ganze Reihe bekannter Präparate, wie Aureomycin, Terramycin, Penicillin, Sulfonamide, Streptomycin, Neomycin, Viromycin, Bacithracin, Tyrothrycin, Furacin und in geringem Maße auch Sulfone. Nach Bietti ist die augenblicklich bequemste und wirksamste Behandlung die Verabreichung von Sulfonamiden in kleineren oder mittleren Dosen (4—6 ctg/kg Körpergewicht) in 3 Monatszyklen von 3 Wochen, nebst einer örtlichen Anwendung der gegen das Virus und die Bakterienflora wirksamen Antibiotika im Konjunktivalsack mehrmals täglich auf die gleiche Dauer. Nach Pannarale und anderen verschwinden unter der Wirkung des Erythromycins die Halberstädter und Prowazekschen Einschlußkörperchen in 2 Tagen. Ein neues Antibiotikum, das Bipenicillin (N-N'-Dibenzyläthylendiamino-Dipenicillin 6), soll nach Bietti ebenfalls gut wirksam sein. Es hat den Vorteil, daß es die Behandlung verkürzt und erleichtert. Bietti verabreichte insgesamt 6 000 000 E mit 5 i.m. Injektionen in 14tägigen Abständen und brachte dadurch die Bindehautgranulationen zum Verschwinden.

Die **Einschlußblenorrhöe** scheint eng mit dem Trachom in Beziehung zu stehen. Ishiharas und Mitarbeiter halten beide Erreger für identisch. Den Unterschied im klinischen Bild beim Erwachsenen und Kind erklären sie mit einer je nach Alter verschiedenen Bindehautreaktion. Bietti dagegen glaubt nicht daran, daß sich die klinischen Bilder der beiden Krankheiten decken. Dies mag höchstens in bestimmten Phasen der Fall sein, vor allem beim akut beginnenden Trachom; die anschließende Entwicklung ist nach ihm sicher bei beiden Formen verschieden. Bietti gibt Lindner recht, der die Beziehung zwischen Trachom und Einschlußblenorrhöe mit der zwischen Variola und Vakzine vergleicht, also eine nahe Verwandtschaft, aber keine Identität annimmt. Die chemotherapeutische Behandlung der Einschlußblenorrhöe richtet sich nach den gleichen Gesichtspunkten wie die beim Trachom.

Der Erreger des **Lymphogranuloms** ist in letzter Zeit mit Hilfe der modernen, virologischen Laboratoriumsmethoden eingehend untersucht worden. Er zeichnet sich durch eine enge Antigenverwandtschaft mit dem Psittakose-Ornithose-Virus aus. Außer durch die Freische Reaktion, die auf der im Verlauf der Krankheit auftretenden Hautallergie basiert, ist der serologische Nachweis mit der Komplementbindungsreaktion möglich. Das aus den Lungen oder Milzen infizierter Mäuse hergestellte Antigen ist jetzt durch ein empfindlicheres Antigen aus infizierten Dottersäcken vom Hühnerembryo ersetzt worden. Nach Brand und Keil haben sich auch Antigene (aus Peritonealextrakten) intraperitoneal infizierter weißer Mäuse bewährt. Durch die Antigengemeinschaft innerhalb der Psittakose-Lymphogranuloma inguinale Gruppe ist eine serologische Differenzierung zwischen den beiden Krankheiten jedoch nicht möglich. Auch Kreuzreaktionen mit WaR-positiven Seren sollen vorgekommen sein.

Klinisch interessieren neben den bekannten Krankheitserscheinungen besonders die in letzter Zeit mehrmals beschriebenen Augenaffektionen im Verlaufe dieser Krankheit. Nach Bietti kann das Virus der Parinaudschen Konjunktivitis charakteristische Drüsenbeteiligung hervorrufen. Als weitere Augenaffektionen seitens dieses Virus sind die Veränderungen an der Lidhaut und Episklera durch Photosensibilisierung, sekundäre Hornhaut- und Uveaentzündungen zu erwähnen. Südamerikanische Forscher glaubten dem Lymphogranulom auch das Pterygium zuordnen zu können, ferner die Stenosen der Tränenwege, den Keratokonus und gewisse Augenhintergrundveränderungen in Form eines papilloretinalen Ödems mit Venenstauung.

Die **Psittakose** und **Ornithose** war in Deutschland längere Zeit nur sporadisch festzustellen. In den letzten beiden Jahren wurden jedoch wieder größere Gruppenerkrankungen beobachtet. Die Aufmerksamkeit der Ärzte und Tierärzte hat sich deshalb dieser Krankheit wieder in erhöhtem Maße zugewandt. Besonders sind die Vereinigten Staaten davon befallen, aber auch aus Deutschland und den benachbarten Ländern wird vermehrtes Vorkommen bekannt. Diesbezügliche Mitteilungen bringen Summa und Bethke, Strobel, Lippelt und Brand, Mohr, Trüb, Hamke und Risse, Bergsdorf und Brinkmann, Perlmann und Milzer und andere aus Deutschland, Volkert und Christensen aus Dänemark.

Die Erreger der Psittakose und Ornithose sind wahrscheinlich eng miteinander verwandt, wenn nicht sogar identisch. Als Ornithose bezeichnet man im allgemeinen alle nicht von Papageien und Sittichen stammenden Infektionen. Es ist seit Jahrzehnten bekannt, daß zuweilen auch nicht papageienartige Vögel, wie Kanarienvögel, Reisvögel, Finken u. a. an Psittakose erkranken und auch für die Menschen gefährlich werden können. Seit etwa 10 Jahren liegen nun Berichte vor, daß auch Nutzgeflügel, wie Tauben, Hühner, Puten und Enten diese Krankheit bekommen können, für die Meyer die Bezeichnung Ornithose vorgeschlagen hat. Sie ist für den Menschen weniger gefährlich als die eigentliche Psittakose der Psittaziden. Nach Fortner sind Psittakose und Ornithose serologisch nicht voneinander zu trennen. Das Ornithosevirus soll lediglich eine besondere Modifikation des Psittakosevirus sein, die bei dem Wirtswechsel entstanden ist. Nach statistischen Erhebungen tritt die Ornithose beim Menschen seltener auf. Ob dies auf die geringere Virulenz des Virus zurückzuführen ist oder darauf, daß dabei auch der meist nur seltene Kontakt dieser Vögel mit dem Menschen mitwirkt, ist noch zu klären.

Zur Diagnose der Psittakose-Ornithose-Erkrankung des Menschen haben in jüngster Zeit Lippelt und Brand eindrucksvolle Daten mitgeteilt. Die Verfasser besprechen vor allem die diagnostischen Möglichkeiten (Tierversuch und namentlich Komplementbindung). Unter 472 Fällen waren 95 sichere Ornithosen. Darunter fanden sich doppelt soviel Frauen als Männer. Alle Altersstufen wurden befallen, auch Kinder unter 10 Jahren. Der Antikörperanstieg setzte im allgemeinen um den 12. Krankheitstag ein. Der Durchschnittstiter betrug 1 : 256. Unspezifische positive Reaktionen fanden sich in 2,7% der Fälle. Die Problematik der Psittakose-Ornithose-Serologie wird abschließend eingehend gewürdigt. Wie schon oben besprochen, sind alle Viren der Psittakose-Lymphogranuloma-Gruppe antigenetisch auf das engste miteinander verwandt und kaum unterscheidbar. Für die Praxis ergeben sich hieraus zunächst keine Schwierigkeiten. Eine Unterscheidung zwischen Ornithose und Lymphogranuloma inguinale wird klinisch immer möglich sein. Es gehören aber auch, wie eingangs schon angedeutet, eine Reihe von Viren in diese Gruppe, die atypische Pneumonien verursachen. Die einzelnen Erreger aus dieser Gruppe werden unten noch näher gewürdigt. Diese sog. Pneumonitis-Viren können eine serologische Diagnose der Psittakose-Ornithose besonders in epidemiologisch unklaren Fällen komplizieren.

Als absolut beweisende Diagnose kann darum nur der Tierversuch angesprochen werden, also der direkte Virusnachweis aus Sputum oder Blut des Patienten. Auch die Erregerisolierung aus Organen der als Infektionsquellen verdächtigen Vögel kann die klinische Diagnostik wesentlich stützen. Eine sichere Aussage ist hier jedoch nur bei einem positiven Befund möglich. Ein negativer Ausfall des Tierversuchs würde nicht gegen Ornithose sprechen. Es ist wichtig, daß der Erreger nur während der ersten Krankheitstage von dem Patienten ausgeschieden wird bzw. in seinem Blut vorhanden ist. Die Aussichten auf einen positiven Befund schwinden also bereits am Ende der ersten Krankheitswoche. Nachher kommen nur noch serologische Methoden in Betracht.

Epidemiologisch zeigt sich nach Fortner immer wieder folgendes Bild: plötzlich tritt in einer Familie, in der Wellensittiche gekauft worden sind, eine atypische Lungenentzündung auf; oft kommt es zur gleichzeitigen Erkrankung mehrerer Familienangehöriger, was neben dem Vorhandensein von Vögeln bes. den Verdacht auf Psittakose erwecken muß. Untersucht man darauf mittels Mäuseversuch diese Vögel und greift dabei auch auf die liefernde Vogelhandlung zurück, so findet man sie infiziert. Es führt also fast regelmäßig erst die menschliche Erkrankung zur Aufdeckung der Seuche unter den Vögeln. Eine primäre Feststellung der Erkrankung unter den Vögeln, etwa auf Grund eines Vogelsterbens, ist nur eine Ausnahme. Die Übertragung der Seuche von Vogel zu Vogel und von diesen auf den Menschen dürfte in erster Linie durch die Einatmung verstäubter virushaltiger Kot- und Harnteilchen zustande kommen. Übertragungen von Mensch zu Mensch sind sehr selten.

Trüb hat in einem abschließenden Bericht über den Psittakose-Seuchengang 1949/50 in Nordrhein-Westfalen festgestellt, daß 1. während des Krieges (keine Einfuhr von Sittichen, beschränkte Eigenzucht) Psittakose in Deutschland nicht auftrat und 2. nach dem Kriege die inländische Sittichzucht schnell wieder aufblühte und auch nicht genügend kontrollierte Einfuhren vom Ausland erfolgten. Hiermit erklärt er die Psittakosefälle im Winter 1949/50. Er empfiehlt gleichzeitig die Wiedereinführung der Beringung von Sittichen, um gegebenenfalls die Quellen einer Infektion ausfindig zu machen.

Auch zur Klinik der Psittakose-Ornithose-Krankheit haben einige der oben genannten Autoren Beiträge geliefert. Der Mensch erkrankt gewöhnlich nach einer Inkubationszeit von 7 bis 14 Tagen an grippeähnlichen Erscheinungen. Die Körpertemperatur kann bis auf 40° C steigen. Gegen Ende der ersten Krankheitswoche treten Lungenerscheinungen auf, wobei der Hustenreiz gering und das Sputum spärlich ist. Charakteristisch ist die Kreislaufschwäche, verbunden mit einem verfallenen Aussehen des Kranken. Die Letalität wird übereinstimmend mit etwa 20% angegeben. Bei günstigem Verlauf dauert die Krankheit 3—4 Wochen, an die sich eine lange Rekonvaleszenz anschließt. Bergsdorf und Brinkmann sahen bei einer 55j. Patientin eine sehr schwer verlaufende, doppelseitige Pneumonie. Die Verfasser beschreiben im ganzen 6 Fälle, darunter einen, bei dem die Pneumonie leichter verlief und ohne Behandlung ausheilte. Die von Hamke und Risse mitgeteilten Fälle erkrankten an charakteristischen Symptomen, wie Kopfschmerzen, Gliederreißen, Durstgefühl, Schwäche, Benommenheit und hohem Fieber. In einem Fall bestanden zu Beginn heftige Durchfälle und ein urtikarielles Exanthem. Der Verlauf war in 7 Fällen mittelschwer bis schwer, lediglich bei einem 21j. Patienten verlief die Krankheit leicht. Eine Frau starb am 11. Krankheitstage. Pneumonische Befunde waren in allen Fällen röntgenologisch nachweisbar, die klinischen Symptome der Pneumonie dagegen nicht immer deutlich. Mohr stellt an Hand eigener Beobachtungen die verschiedenen Verlaufsformen der Psittakose bzw. Ornithose dar. Nach ihm scheint die von den einheimischen Vögeln ausgehende Ornithose des Menschen vielfach leichter (oft nur in Form einer schweren Bronchitis) zu verlaufen, als die von Papageien und Wellensittichen verursachte klassische Psittakose. Ob bei der Psittakose eine bes. virulente Variante des Ornithosevirus vorliegt, hält der Verfasser für möglich. Nach Mohr ist die Ornithoseinfektion wesentlich verbreiteter, als man bisher gedacht hatte. In einer weiteren Arbeit bespricht der Verfasser die röntgenologische Auswertung der Lungeninfiltrate bei Ornithose.

Therapeutisch ist die Ornithose-Psittakose heute beherrschbar. Neben der üblichen symptomatischen Therapie und Kreislaufbehandlung stützt man sich im allgemeinen auf die wirksamen Antibiotika. Nach Hamke und Risse führte Aureomycin gewöhnlich in 24 Stunden zur Entfieberung, während Sulfonamide, Penicillin und Streptomycin versagten. Auch Bergsdorf und Brinkmann erzielten ebenso wie Tobin mit Aureomycin gute Erfolge. Mohr hält bei mittelschweren bis schweren Fällen ebenfalls das Aureomycin für das Mittel der Wahl, über dessen günstige Wirkung zudem Strobel und Händel berichten. Hierbei ist die Dosis nicht zu klein zu wählen, auch muß das Medikament über einen nicht zu kurzen Zeitraum gegeben werden. Neben Aureomycin soll sich auch das Terramycin besonders gut eignen. Nach Perlmann und Milzer haben sich therapeutisch Chlortetracyclin und Oxytetracyclin als sehr wirksam erwiesen.

Menschliche Zweiterkrankungen an Psittakose sind nur ganz wenige bekannt geworden. Man darf annehmen, daß das Überstehen der Krankheit eine, wenigstens zeitweilige Immunität hinterläßt. Bei der Maus beruht nach Fortner die gute und langanhaltende Immunität nach einer überstandenen Infektion auf dem Verbleiben des Virus im Körper. Es ist also eine Infektionsimmunität. Beim Menschen herrschen vielleicht ähnliche Verhältnisse. Gerlach wies bei einem Menschen mit stummer Infektion 75 Tage lang das Virus im Sputum nach, Meyer und Eddie sogar noch nach 8 Jahren. Fortner konnte bei seiner eigenen Krankheit das Virus 25 Tage lang fast täglich im Mäuseversuch züchten, nach weiteren 37 Tagen gelang es jedoch nicht mehr.

Zur Psittakose-Lymphogranuloma inguinale Gruppe rechnet man auch eine Reihe von Viren, die in erster Linie atypische Pneumonien verursachen. Man bezeichnet sie als **Pneumonitisviren.** Es sind dies Viren verschiedener Tiere, aber auch des Menschen, z. B. das Bronchopneumonievirus der Maus, das Katzenpneumonitisvirus, das S.F.-human-pneumonitis-Virus, das Louisiana und das Illinois-pneumonitis-Virus, vielleicht auch das Pneumonievirus der Schweine, das Mäuse-hepatitis-Virus und andere. Laufend werden aus den Atmungsorganen weitere neue Viren isoliert. Sie sollen für primäre, atypische Pneumonien und für weitere noch nicht zu differenzierende Erkrankungen des Atmungsapparates verantwortlich sein. Ihre systematische Stellung ist noch völlig offen. In diesem Zusammenhang ist jedenfalls interessant, daß man bei menschlichen primären, atypischen Pneumonien mit der Möglichkeit einer Infektion durch die gesamten Pneumonitisviren der Psittakose-Lymphogranuloma inguinale Gruppe rechnen muß. Über deren Verbreitung und über die Häufigkeit ihres Vorkommens ist nicht viel bekannt. Therapeutisch scheinen sie auf bestimmte Antibiotika anzusprechen.

Die **Katzenkratzkrankheit,** die ebenfalls zu dem Formenkreis der Psittakose-Lymphogranuloma inguinale gerechnet wird, ist in den letzten Jahren unter vielen Namen beschrieben worden, so als „Maladie des Griffes du Chat", als „Cat-Scratch-Fever", als Viruskratzlymphadenitis, als Virus-Lymphadenitis, als benigne, durch Inokulation übertragbare Lymphoretikulose, als Morbus Petzetakis und

als „non bacterial regional Lymphadenitis". Aus allen Bezeichnungen geht hervor, daß es sich um eine Erkrankung des lymphatischen Systems handelt. Die ursprüngliche Vorstellung, daß die Katzenkratzkrankheit nur durch Kratz- und Bißverletzungen bzw. den Speichel von Katzen übertragen werden könnte, ist mit besserer Kenntnis der Erkrankung fallen gelassen worden. Man nimmt heute an, daß das Virus auch im Pflanzenbereich weit verbreitet ist und so nicht nur durch den Umgang mit Katzen, sondern auch durch andere Hautverletzungen, durch Dornen, Insektenstiche u. a. übertragen werden kann. Daneben kommen vielleicht auch Infektionen auf dem enteralen und bronchogenen Wege zustande.

In der Klinik der Katzenkratzkrankheit sind vor allem die neurologischen Manifestationen zu erwähnen. Eine Übersicht bringen Weinstein und Medde.

Die diagnostischen Möglichkeiten liegen in der Erregerisolierung aus Drüseneiter, bioptisch gewonnenem Drüsengewebe und bei ZNS-Beteiligung im Liquor und in der Serologie. Hier stützt man sich auf den Haut- (Freisches Antigen) und Komplementbindungstest. Die Problematik der serologischen Diagnose in dieser Gruppe wurde schon oben aufgezeigt.

Therapeutisch kann die Katzenkratzkrankheit mit Sulfonamiden angegangen werden. Wirksamer sollen jedoch Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin sein. Bei Vereiterungen, Fistelbildung und Elephantiasis ist ein chirurgischer Eingriff notwendig.

Abschließend seien noch einige tierpathogene Viren erwähnt, die ebenfalls zur Psittakose-Lymphogranuloma-Gruppe gehören. Es sind dies das **Kälber-Virus** (Miyagawanella bovis) und bestimmte **Abort-Viren.** Über Erkrankungen beim Menschen ist von diesen Viren nichts bekannt.

Schrifttum: Arakawa, S. u. a.: Acta Soc. ophth. Jap., 56 (1952), S. 367. — Arakawa, S., Kitamura, O., Mitsui, Y. a. Tanaka, Ch.: Arch. Virusforsch., Wien, 5 (1953), S. 208. — Bergsdorf, M. u. Brinkmann, E.: Zschr. inn. Med., Leipzig (1954), S. 99. — Bietti, G. B.: Wien. med. Wschr. (1955), S. 412. — Brand, G. u. Keil, A. W.: Zschr. Hyg., Berlin, 141 (1955), S. 505. — Brand, G. u. Lippelt, H.: Zschr. Hyg., Berlin, 140 (1954), S. 173. — Doerr, R.: Handb. Virusforsch., 1. Erg.bd., Springer Verlag, Wien (1944), S. 271. — Eddie, B. a. Francis, Th. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 50 (1942), S. 291. — Eddie, B. a. Meyer, K. F.: 1946, nicht veröffentlicht, zit. nach Meyer, K. F.: in Dis. of Poultry (Biester und Schwarte) (1948). — Fortner, L.: Mh. prakt. Tierhk. (1953), S. 129. — Gerlach, A.: Zschr. Hyg., Berlin, 118 (1936), S. 709. — Händel, E.: Med. Klin. (1953), S. 1469. — Hamke, H. u. Risse, Ch.: Klin. Wschr., 28 (1950), S. 422. — Karrer, H., Eddie, B. a. Schmid, R.: California Med., 73 (1951), S. 55. — Karrer, H., Meyer, K. F. a. Eddie, B.: J. Infect. Dis., Chicago, 87 (1950), S. 24. — Kirisawa, N.: Rev. internat. trachome, Paris, 31 (1954), S. 60. — Kühnlein, E.: Medizinische (1954), S. 1271. — Lippelt, H. u. Brand, G.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 110. — Meyer, K. F.: Schweiz. med. Wschr., 71 (1941), S. 1377; Medicine, 21 (1942), S. 175; Psittacosis-Lymphogr.-Gruppe, in Thom. M. Tivers, Viral and Rickettsial Infections of Man. Philadelphia (1948); Psittakosis. In Dis. of Poultry (Biester and Schwarte), Ames, Iova (1940. — Meyer, K. F. a. Eddie, B.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49 (1942), S. 522. — Meyer, K. F., Eddie, B. a. Yanamura, H. Y.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49 (1942), S. 609. — Mohr, W.: Psittakosis. Handb. inn. Med. (1952), 1. Teil, Springer-Verlag; Zschr. inn. Med. (1954), S. 1003. — Moschkovsky: U spekhi Souremennoi Biologii (russisch). Rev. Gen. Theoret. Paper, 19 (1945), S. 1. — Pannarale, M. R.: Rev. internat. trachome, Paris, 32 (1955), S. 215, zit. Trop. Dis. Bull., 52 (1955), S. 1020. — Perlman, L. a. Milzera, A.: Arch. Int. Med., Chicago, 94 (1954), S. 82. — Rake, G.: In Bergey's Man. of Det. Bact. (1948) unter „Genus Miyagawanella". — Rake, G., Eaton, M. D. a. Schaffer, R. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 48 (1941), S. 528. — Rake, G., Schaffer, R. L. a. Tygeson: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 49 (1942), S. 545. — Sigel, L.: J. exper. Med. (1951), S. 401. — Strobel, W.: Dtsch. med. Wschr. (1954), S. 176. — Summa, H. u. Bethke, H. J.: Mh. prakt. Tierhk., 6 (1955), S. 1, zit. Zbl. Bakt., Abt. II, Ref., 155 (1955), S. 195. — Tobin, L.: Med. Illustr. (1953), S. 102. — Trüb, R. C. L.: Münch. med. Wschr., 92 (1950), Sp. 702. — Volkert, M. u. Christensen, P. M.: Acta path. microbiol. Scand., 35 (1954), S. 584, zit. Zbl. Bakt., Abt. II, Ref., 157 (1955), S. 447. — Weinstein, L. a. Medde, R. H.: Amer. J. med. Sci., 229 (1955), S. 500.

Anschr. d. Verf.: München 8, Am Neudeck 1, Bayer. Landesimpfanstalt.

Aus der Univ.-Frauenklinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. *F. v. Mikulicz-Radecki*)

Gynäkologie

Konservative Therapie in der Gynäkologie

Physikalische Behandlungsmethoden und Balneologie

von *F. v. Mikulicz-Radecki* u. Priv.-Doz. Dr. med. *K. H. Bruntsch*

Unter konservativer Therapie verstehen wir die Behandlung gynäkologischer Leiden mit physikalischen und balneologischen Mitteln; von der Hormontherapie, ferner der Behandlung mit Antibiotika und Sulfonamiden soll in einem späteren Referat die Rede sein.

Das Schrifttum der letzten Jahre beschäftigt sich vorwiegend mit der Anwendung des **Ultraschalles** in der Frauenheilkunde, in erster Linie mit der Frage, ob eine **Gefährdung der Keimdrüsentätigkeit** bei der geschlechtsreifen Frau eintreten kann oder nicht. Dazu liegen eine Anzahl experimenteller Untersuchungen vor. W. H. Thiele (1) stellte in Mäuse- und Meerschweinchenversuchen folgendes fest: Ultraschallwellen können eine Gravidität in jedem Stadium unterbrechen. Die Frucht selbst erleidet intrauterin keinen Schaden; bei den Muttertieren hingegen treten Störungen des Follikelapparates auf. Verfasser warnt daher vor der Ultraschallanwendung im Bereich des Unterleibes während der Geschlechtsreife. H. Albers (2) schließt sich dieser Warnung an; es könne kein Zweifel darüber bestehen, daß auch bei sehr geringer Dosierung die Ovarialfunktion gestört werden kann, mit der Stärke der Dosierung wächst die Möglichkeit der schweren Ovarialschädigung. W. H. Thiele (3) konnte in einer weiteren Arbeit nachweisen, daß es bei der Einwirkung der Ultraschallwellen von der Bauchseite her zu einer **temporären Sterilität** kommt. Vorher sind an den Ovarien der beschallten Tiere erhebliche, histologisch gesicherte Veränderungen festzustellen, die als die Ursache der nachfolgenden temporären Sterilität der Versuchstiere anzusehen sind. Bei stärkerer Intensität können auch bleibende organische Schäden die Folge sein. Des weiteren wurde von demselben Autor (4) der **Einfluß von Ultraschallwellen auf das Hypophysenzwischenhirnsystem** schwangerer Versuchstiere studiert. Daß die dabei applizierten Ultraschallwellen die tiefer gelegenen Zentren der vegetativen Regulationen erreicht haben, geht daraus hervor, daß bei den meisten Tieren ein Haarausfall auftrat, für den nur eine zentrale Ursache angenommen werden konnte. Weiterhin wurden mit dieser Art der Beschallung dieselben Reaktionen der Genitalfunktion erzielt wie bei der früher studierten Beschallung von der Bauchseite her: Eintritt eines Abortes bzw. einer Frühgeburt, vorübergehende Sterilität. H. W. Thiele schließt daraus, daß für die **Unterbrechung der Schwangerschaft** nicht die mechanische Erschütterung des Uterusmuskels durch die Ultraschallwellen ausschlaggebend sein kann, sondern daß der entscheidende Impuls über das vegetative Nervensystem erfolgt. Auch O. Bauer (5) fand in seinen Tierversuchen **Schädigungen an den Ovarien:** Thekahyperplasie, Follikelreifungshemmung, beschleunigte Rückbildungsvorgänge in Corpora lutea und Atrophie des Ovarialstromas, allerdings bei höheren Dosen. K. Niedner u. D. Beuthe (6) haben den Einfluß oftmaliger Dauer- und Impulsbeschallung auf Geschlechtsreife, ovarielle Funktionen und die Fertilität bei Ratten untersucht. — Während die Tierversuche die Anwendung von Ultraschall bei gynäkologischen Erkrankungen bedenklich erscheinen lassen, liegen klinische Erfahrungen interessanterweise z. T. gerade in entgegengesetzter Richtung vor. So berichtet z. B. M. Cardia (7) über 149 Patienten mit gynäkologischen Leiden, bei denen Ultraschall mit bestem Erfolg angewandt worden ist, vornehmlich bei entzündlichen Adnexerkrankungen und ganz besonders bei **kleinzystischer Degeneration der Ovarien.** Gerade bezüglich der letzteren Krankheit sei diese Behandlung als revolutionierend hinsichtlich der Prognose zu bezeichnen, eine operative Therapie könne dadurch fast immer vermieden werden. Die günstige Einwirkung wird von dem Autor aus dem Verschwinden von Schmerzzuständen geschlossen; uns selbst scheint keineswegs erwiesen zu sein, ob bei dem vorliegenden Krankengut auch immer eine kleinzystische Degeneration der Ovarien vorgelegen hat, die ja nur mikroskopisch nachweisbar ist, ob es sich nicht vielmehr um entzündliche Adnexveränderungen oder das Krankheitsbild der „vegetativen Dystonie" gehandelt hat. Darüber liegen allerdings auch aus dem deutschen Schrifttum Erfolgsmeldungen vor: Fritz (8) berichtet über Besserungen bei **chronischer Parametritis** und **Parametropathia spastica.** K. Niedner (9), der an eine Schädigungsmöglichkeit der Primordialfollikel nicht recht glaubt, hat einen guten therapeutischen Erfolg nur bei der **Mastopathia cystica** und beim **Pruritus vulvae** gesehen. Bemerkenswert erscheinen die klinischen Beobachtungen von H. H. Goos u. L. Maischein (10), die **bei inkurablen Genitalkarzinomen** in 85% eine gute **Schmerzausschaltung** erzielen konnten.

Alles in allem scheint uns der therapeutische Nutzen der Ultraschallbehandlung für die Gynäkologie nicht erheblich zu sein, die Gefahren für die geschlechtsreife Frau müssen berücksichtigt werden. In größeren gynäkologischen Kliniken wird diese Methode wohl kaum mehr systematisch angewandt, auch dem Praktiker dürfte sie nicht zu empfehlen sein. Beim Menschen besteht, ebenso wie beim Tier, für eine Schwangerschaft die Gefahr eines dadurch provozierten Abortes. Dafür spricht die Beobachtung von K. Klöppner (11), der bei einer Frau im 2. Schwangerschaftsmonat eine 3 Wochen anhaltende Blutung nach der Beschallung beobachtete, wenn es danach auch zum Austragen der Schwangerschaft kam.

Die **Kurzwellenbestrahlung** hat sich in der Behandlung gynäkologischer Leiden derart eingebürgert, ihre Erfolge sind so allgemein anerkannt — besonders bei der Behandlung subakuter und chronischer Adnexentzündungen und sonstiger entzündlicher Prozesse im Unterleib —, daß wohl aus diesem Grunde die Mitteilungen über diese Behandlungsmethode in den letzten Jahren wieder spärlicher geworden sind. E. W. Schwedt (12) berichtet über Versuche mit einem transportablen Kurzwellenkleingerät, dessen Anwendung

er empfehlen kann **(Mikrotherm).** B. Manstein (13) studierte die **Wirkung schwacher KW-Intensitäten** bei gynäkologischen Erkrankungen, und H. Schüly u. H. Volk (14) führten vergleichende **Temperaturmessungen** nach Einwirkung verschiedener Kurzwellendosen auf den Organismus unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse im kleinen Becken durch. H. Kramer u. H. J. Strauss (15) fanden bei ähnlichen Untersuchungen rektal einen Temperaturanstieg um 2 Grad innerhalb einer Viertelstunde, die Abklingzeit erstreckte sich auf über 1 Stunde. Bei ambulanter Behandlung muß daher die Patientin 1 Stunde lang in einem warmen Raum belassen werden, nach unseren eigenen Anschauungen möglichst auch auf einem Ruhebett, eine Vorschrift, die der Praktiker beherzigen sollte.

Zur Behandlung gynäkologischer Erkrankungen kommt noch die **KW-Bestrahlung der Hypophyse** in Betracht: W. v. Massenbach u. H. A. Heinsen (16, 17) berichten über gute Erfolge mit diesem Verfahren bei zentral bedingter Amenorrhoe. Wird das Hypophysen-Zwischenhirnsystem bei Schwangeren mit KW bestrahlt, was E. Wolffram (18) erprobte, so kommt es bei der gesunden, nüchternen Hochschwangeren zu einer Hemmung der Spontandiurese, Veränderungen im Kochsalzgehalt von Blut und Urin, Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes und zu einer Hydrämie. Haffner (19) verglich die Einwirkung von Ultrakurzwellen und kaltem Rotlicht auf das weiße Blutbild bei gynäkologischen Krankheiten: Es fand sich übereinstimmend bei beiden Methoden ein deutliches Ansteigen der Leukozytenwerte. Auf Grund dieser Feststellung empfiehlt der Verfasser das billige und einfach anzuwendende **Rotlicht** öfter als bisher anstelle der Ultrakurzwelle anzuwenden, eine Schlußfolgerung, der wir uns nicht anschließen können, weil die Kurzwelle eine viel größere Tiefenwirkung erreicht als das Rotlicht. G. Olpp (20) empfiehlt das **subaquale Darmbad** zur Behandlung von Unterleibsentzündungen, klimakterischen Beschwerden, Ovarialinsuffizienzen, ferner bei Uretersteinen, die ja schon lange mit dieser Methode behandelt werden: Neben der lokalen Wirkung auf den Darm seien auch Effekte über den Weg von Reflexen zu erreichen. W. Neuweiler u. A. Krebs (21) setzen sich für das besonders von W. Lüttke empfohlene **Vollbad**, auch eines Dauerbades unmittelbar vor und während der Geburt, ebenfalls nach Blasensprung, ein. Die statistische Auswertung bei 4000 Wöchnerinnen ergab keine Vermehrung an fieberhaften Wochenbettverläufen. Das Vollbad dient nicht nur zu Reinigung, sondern auch zur Anregung von Wehen und wird übrigens heute wohl allgemein in das therapeutische Schema einer Geburtseinleitung eingebaut. Auch H. J. Spechter (22) empfiehlt das warme Vollbad zur Behandlung des vorzeitigen Blasensprunges am Ende der Gravidität; dadurch werde die Gesamtgeburtsdauer und die wehenlose Latenzzeit mit der erhöhten Infektionsgefahr wesentlich herabgesetzt. Das warme Vollbad wirke auf das vegetative Nervensystem, habe einen krampflösenden Effekt und führe zu einer besseren Auflockerung der Zervix.

Für die **Massage,** z. T. in Verbindung mit der Hydrotherapie, zur Behandlung gynäkologischer Leiden setzt sich R. Schröder (23) warm ein. Als Indikationen nennt er: Vasomotorische Störungen in der Klimax, bei nachlassender Ovarialfunktion und bei Asthenikerinnen, statische Beschwerden, chronisch entzündliche Restzustände nach Adnexprozessen, vor allem intraperitoneale Schwarten und parametrane Infiltrate.

Über günstige Behandlungserfolge mit der **Bindegewebsmassage** (Massage reflektorischer Zonen) bei der sekundären Amenorrhöe berichtet E. Hüttemann (24): Bei 12 von 15 derartigen Fällen wurden typische Regelblutungen erreicht. A. Seeligmüller (25) will mit der sogenannten „stummen" Gymnastik Bettnässen beheben. „Stumme" Gymnastik bedeutet rhythmische Zusammenziehung einzelner Muskelgruppen ohne gleichzeitige Bewegung der Gelenke; die regelmäßig geübten Kontraktionen der Beckenmuskulatur, gelegentlich verbunden mit absichtlicher Unterbrechung des Harnstrahles beim Urinieren, lassen bei interessierten älteren Kindern oder Erwachsenen bald das Bewußtsein der körperlichen Mitarbeit aufkommen, das schnelle Heilung zur Folge habe. Bei schwachsinnigen Kindern, ferner bei organischen Nervenerkrankungen ist mit dieser Methode kein Resultat zu erzielen.

Reichliches Schrifttum liegt vor zur Anwendung der **Balneotherapie, insbesondere der Moorbadbehandlung** gynäkologischer Leiden. Diese konservative Behandlungsform gewinnt immer mehr Anhänger, wenn man auch wünschen muß, daß vor allem die Kostenträger von ihrem Wert und ihrer Notwendigkeit mehr überzeugt würden als bisher. Allgemeine Übersichten zur gynäkologischen Indikationsstellung für die Balneotherapie geben F. v. Mikulicz-Radecki (26), H. Hartl (27), H. Baatz (28), F. Palik (29), H. Finkbeiner (30). Vom physiologisch-chemischen Standpunkt aus beleuchtet J. Kühnau (31) die Probleme der modernen Balneologie und geht besonders auf die Aktivierung des Hypophysen-Vorderlappen-Nebennierenrinden-Systems ein. H. Hosemann (32) prüfte erneut die **hormonale Wirksamkeit von Moor- und Schlammbädern:** An kastrierten Ratten konnte durch Moor- und Schlammbäder echte Brunst erzeugt werden. E. Hiller (33) untersuchte die Östrogenausscheidung im Urin nach Bädern mit salizylierten Huminsäuren; Verfasser vertritt die Ansicht, daß die östrogenen Wirkstoffe nicht aus dem Moor perkutan resorbiert würden, sondern daß auf Grund eines lokalen Stress eine Erhöhung der Produktion östrogener Substanzen im Organismus erfolge. A. J. Svoren (34) beschäftigte sich mit der Frage der vermehrten Durchblutung des Uterus unter der Moorbadbehandlung bei chronisch-gynäkologischen Krankheiten. Mittels des Uterus-Kollum-Onkographen kann der Grad der Durchblutung bestimmt werden. Untersuchungen an 91 Frauen ergaben, daß die Packung der ganzen unteren Körperhälfte bei 40° Temperatur des Moorbades die stärkste Durchblutung herbeiführt, die etwa in 15 bis 20 Minuten erreicht wird. Eine Erhöhung der Temperatur auf 45° Grad zeigte kein wesentlich besseres Ergebnis. J. Kowarschik (35) setzt sich kritisch mit der Heilwirkung der Moorbäder auseinander. Charakteristisch sei nicht die thermische Wirkung, die in gleicher Weise durch ein Wasserbad erzielt werden könne, sondern die chemische Wirkung. K. Dirnagl u. S. Kamm (36) kommen zu dem gleichen Ergebnis. Offenbar spielt die ordentliche Zubereitung des Badetorfes für die Wirkung des Moorbades eine wichtige Rolle, wie Naumann (37) betont. G. Döderlein (38) ist wohl derselben Ansicht, wenn er ausführt: „In manchen sogenannten Moorbädern werden die Kranken nur dreckig, aber nicht gesund." A. G. Kan (39) führte chemische Untersuchungen an dem **Seeschlamm** eines russischen Kurortes durch; die Wirksamkeit der Schlammlösung wird auf ihren Gehalt an Mineralsalzen und organischen Substanzen bezogen, die durch das Zugrundegehen pflanzlicher und tierischer Organismen frei werden. Im übrigen verwendet dieser Autor die Schlammlösung therapeutisch in Form von Mikroklysmen oder Scheidenspülungen, bei Portio-Erosionen mit Tampons, die mit der Schlammlösung getränkt sind. Ähnlich geht O. F. Mosejkina (40) vor. I. K. Kochanow (41) verwendet in gleicher Technik Sadgoroder- und Ozeanschlamm. L. Obert u. K. Winter (42) erprobten ein neues Moorpräparat **„Morocoll"** mit dem Resultat, daß es Moorschlammbädern und Fangopackungen gleichwertig ist und daß man oft mit weniger Behandlungstagen auskommt. Eine **Arsenbäderbehandlung** in der Frauenheilkunde empfiehlt L. Schneeganss (43).

Als besondere Indikationen für eine Moorbadekur, aber auch sonstiger Balneotherapie, nennen Th. v. Jaschke (44) die **Pelipathia vegetativa** (diese Bezeichnung ist etwa identisch mit der vegetativen Dystonie im Genitalbereich, für die auch H. Heidler [45] eine Kurbehandlung empfiehlt), H. Wimhöfer (46) die **Sterilität,** ferner die **Uterushypoplasie** und die **Ovarialinsuffizienz,** B. I. Ressin (47) gleichfalls die Sterilität (Behandlung in einem Schlammkurort durch heiße Scheidentampons von 38 bis 41° und Packungen in Form von „Badehosen", die Erfolge werden mit 6% angegeben), H. Hosemann (48) die **Kreuzschmerzen** (Moorbehandlung), I. Amreich (49) die **pyogenen chronischen Entzündungen der Genitalien** der Frau, aber auch klimakterische Beschwerden (eine Moorbadekur könne hier eine Hormonbehandlung ersetzen).

P. Sappey u. G. Sappey (50) berichten über Erfahrungen mit der **Anwendung radiokativen Wassers:** Schwefel-Chlor-Kalzium-Heilquelle mit Radioaktivität. Das Wasser ist isotonisch und steril, kann intravenös oder intramuskulär injiziert werden, aber natürlich auch zur üblichen Badebehandlung benutzt werden. Verfasser sahen besonders bei sonst therapieresistenten chronisch-entzündlichen Adnexkrankheiten einen Heilerfolg in 88,7%, bei der Sterilitätsbehandlung in 10% der Fälle.

Zum Schluß sei noch über eine Arbeit von H. Baatz (51) berichtet, der sich mit dem wichtigen Thema der **Kontraindikationen für die Moortherapie** bei Frauenkrankheiten beschäftigt. Zu diesen rechnet er alle akuten entzündlichen Genitalkrankheiten und einen Teil der subkutanen Fälle (B.S.R., Differentialblutbild und Leukozytenzahl dürfen nicht pathologisch verändert sein!), die Endometriose am Uterus, an den Tuben oder den Eierstöcken (Moorbäder können durch starke Hyperämisierung des Genitale zu einer Verstärkung der Schmerzen führen), eine vorliegende Gravidität (so selbstverständlich das erscheint, manche Patienten, die einen Badekurort aufsuchen, wissen noch nichts von einer beginnenden Schwangerschaft!), Meno- und Metrorrhagien sowie das Vorhandensein von Myomen (allerdings wollen russische Autoren mit kühlen Moorbädern von 32° eine

blutstillende Wirkung und einen das Myomwachstum hemmenden Effekt gesehen haben), die Genitaltuberkulose (sie kann aktiviert werden, doch kommt hierfür gelegentlich eine leichte Soletherapie in Betracht), Ovarialtumoren, besonders bei Verdacht auf Malignität (auch eine Nachbehandlung von operierten Kollum- und Mammakarzinomfällen mit Moorbädern ist kontraindiziert, jedoch eine Sole- oder Kohlensäure-Eisenquellen-Behandlung zweckmäßig), klimakterische Beschwerden (die Moortherapie ist nur indiziert, wenn auch eine Aussicht auf Erhaltung oder Normalisierung des Zyklus besteht). Handelt es sich jedoch darum, ein neues hormonales Gesamtmilieu zu festigen, dann ist die Soletherapie angezeigt, unterstützt durch eine ganzheitliche vegetative Entspannungsbehandlung.

Schrifttum: 1. Thiele, W. H.: Geburtsh. u. Frauenhk., 11 (1951), S. 449. — 2. Albers, H.: Geburtsh. u. Frauenhk., 11 (1951), S. 1006. — 3. Thiele, W. H.: Strahlentherapie, 83 (1950), S. 531. — 4. Thiele, W. H.: Arch. Gynäk., 181 (1952), S. 210. — 5. Bauer, O.: Arch. Gynäk., 182 (1952), S. 359. — 6. Niedner, K. u. Beuthe, D.: Strahlentherapie, 91 (1953), S. 466. — 7. Cardia, M.: Ref. Ber. Gynäk., 52 (1954), S. 163. — 8. Fritz: Zbl. Gynäk., 76 (1954), S. 601. — 9. Niedner, K.: Zbl. Gynäk., 76 (1954), S. 602. — 10. Goos, H. H. u. Maischein, L.: Zbl. Gynäk., 75 (1953), S. 1414. — 11. Klöppner, K.: Med. Klin. (1953), S. 1586. — 12. Schwedt, E. W.: Zbl. Gynäk., 72 (1950), S. 1418. — 13. Manstein, B.: Med. Klin. (1952), S. 653. — 14. Schüly, H. u. Volk, H.: Zschr. Geburtsh., 141 (1954), S. 288. — 15. Kramer, H. u. Strauss, H. J.: Strahlentherapie, 89 (1953), S. 609. — 16. Massenbach, W., v. u. Heinsen, H. A.: Geburtsh. u. Frauenhk. (1950), S. 521. — 17. Massenbach, W., v. u. Heinsen, H. A.: Zbl. Gynäk., 71 (1949), S. 275. — 18. Wolffram, E.: Zbl. Gynäk., 72 (1950), S. 1976. — 19. Haffner: Zbl. Gynäk., 74 (1952), S. 602. — 20. Olpp, G.: Hippokrates Verlag, Marquardt & Cie., Stuttgart. — 21. Neuweiler, W. u. Krebs, A.: Zbl. Gynäk., 74 (1952), S. 1805. — 22. Spechter, H. J.: Zschr. Geburtsh., 138 (1953), S. 79. — 23. Schröder, R.: Zbl. Gynäk., 70 (1948), S. 98. — 24. Hüttemann, E.: Zbl. Gynäk., 72 (1950), S. 789. — 25. Seeligmüller, A.: Dtsch. Gesdh.wes., 5 (1950), S. 1648. — 26. Mikulicz-Radecki, F. v.: H. 3 d. Schriftenreihe des Dtsch. Bäderverbandes über soziale Balneologie in Bad Nenndorf, April (1949). — 27. Hartl, H.: Dtsch. med. Wschr. (1953), S. 696. — 28. Baatz, H.: Medizinische (1952), S. 1268. — 29. Palik, F.: Ref. Ber. Gynäk., 51 (1954). S. 138. — 30. Finkbeiner, H.: Schriftenreihe des Deutschen Bäderverbandes, im Druck. — 31. Kühnau, J.: Medizinische (1952), S. 559. — 32. Hosemann, H.: Dtsch. med. Wschr. (1953), S. 687. — 33. Hiller, E.: Dtsch. med. Wschr. (1953), S. 691. — 34. Svoren, A. J.: Ref. Ber. Gynäk., 50 (1954), S. 287. — 35. Kowarschik, J.: Wien. klin. Wschr. (1952), S. 909. — 36. Dirnagl, K. u. Kamm, S.: Münch. med. Wschr. (1952), S. 2075. — 37. Naumann: Zbl. Gynäk., 75 (1953), S. 357. — 38. Döderlein, G.: Zbl. Gynäk., 75 (1953), S. 357. — 39. Kan, A. G.: Ref. Ber. Gynäk., 48 (1953), S. 362. — 40. Mosejkina, O. F.: Ref. Ber. Gynäk., 48 (1953), S. 362. — 41. Kochanow, I. K.: Ref. Ber. Gynäk., 48 (1953), S. 362. — 42. Obert, L. u. Winter, K.: Münch. med. Wschr. (1952), S. 975. — 43. Schneeganss, L.: Therap. Gegenw. (1952), S. 257. — 44. Jaschke, Th. v.: Zbl. Gynäk., 72 (1950), S. 581. — 45. Heidler, H.: Wien. med. Wschr. (1952), S. 743. — 46. Wimhöfer, H.: Zbl. Gynäk., 75 (1953), S. 1788. — 47. Ressin, B. I.: Ref. Zbl. Gynäk., 72 (1950), S. 1308. — 48. Hosemann, H.: Med. Klin. (1953), S. 847. — 49. Amreich, I.: Wien. med. Wschr. (1954), S. 696. — 50. Sappey, P. u. Sappey, G.: Ref. Ber. Gynäk., 54 (1954), S. 19. — 51. Baatz, H.: Medizinische (1955), S. 684.

Anschr. d. Verff.: Berlin-Charlottenburg 5, Univ.-Frauenklinik, Pulsstr. 4—14.

Buchbesprechungen

Bruno Karitzky: Grundlagen der Chirurgie. 735 S., 85 Abb., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1950. Preis: Geh. DM 30—, geb. DM 33,20.

Das handlich gebundene Buch vermittelt auf über 700 Seiten alles Wissenswerte für den Studenten und Arzt aus dem Gebiete der allgemeinen wie der speziellen Chirurgie. Die Einteilung erfolgt in einem großen Abschnitt über allgemeine Chirurgie, in der die Schmerzbetäubung in Form der Narkose in ihren verschiedenen Anwendungsarten und ihren Stadien sowie die Lokalanästhesie einen breiten Raum einnimmt. Antiseptik und Aseptik sind in klarer Form gebracht. Ein dritter Abschnitt ist der Operationsfestigkeit, -gefährdung und postoperativen Krankheit gewidmet. Der vierte Abschnitt bespricht die Wundbehandlung. In diesem Teil sind auch Bluttransfusion und künstliche Blutersatzmittel sowie die Behandlung des Schocks, Wundinfektion und Allgemeininfektion gebracht. Die Abhandlung über Chemotherapie und Bakteriostatika ist bei den zahlreichen Neuentwicklungen nicht mehr ganz dem heutigen Stand entsprechend.

Klar und deutlich ist die Notwendigkeit der Tetanus-Antitoxingabe herausgestellt und die Schutzimpfung bei Spätoperationen dringend empfohlen.

Größere Abschnitte sind dem Ersatz von Substanzverlusten durch Plastik, den Amputationen und Resektionen gewidmet. Es folgen dann Frakturen und Luxationen. Die operative Behandlung der Knochenbrüche wird mit der nötigen Zurückhaltung gebracht.

Die Geschwülste, deren Pathologie und Biologie und die Grundlagen der Tumorbehandlung und die verschiedenen Behandlungsmethoden der Tumoren bilden einen nächsten größeren Abschnitt. Mit einer Abhandlung über den örtlichen Gewebstod ist der Teil „Allgemeine Chirurgie" beendet.

Der nächste große Abschnitt bringt die Chirurgie der Gewebe, zunächst die der Haut, dann der Muskeln und Sehnen, der Blutgefäße, der Lymphgefäße, der peripheren Nerven und die Erkrankungen der Knochen und Gelenke.

Die Behandlung der akuten eitrigen Osteomyelitis soll nicht schematisch durchgeführt werden. Steht die Allgemeininfektion im Vordergrund, so solle sie zuerst bekämpft werden, u. U. solle primär nur die Spaltung des subperiostalen Abszesses vorgenommen werden.

Mit der Tuberkulose der Knochen und Gelenke werden die Infektionen beendet.

Ein weiteres, sehr kurz gehaltenes Kapitel wird den aseptischen Knochennekrosen gewidmet. Ihm schließen sich die Systemerkrankungen und die Tumoren und schließlich die Mißbildungen an.

Einen großen Abschnitt bringt die Chirurgie der Organe, eingeteilt in ein Kapitel über Hirndruck, Rückenmarksschäden.

Ein weiteres Kapitel erläutert die Verletzungen der Atemwege, ihre Infektionen, die Geschwülste der Atemwege und Fremdkörper der Atemwege. In diesem Abschnitt wird auch die Struma in ihren verschiedenen Formen gebracht. Die Krankheiten der Nebenschilddrüsen, Thymusdrüsen und der Brustdrüsen bilden weitere knapp gehaltene Kapitel. Zur Diagnostik des Mammakarzinoms wird der histologische Schnellschnitt gefordert.

Anschließend folgen die Krankheiten der Lungen und deren chirurgische Behandlung.

Ein weiteres Kapitel bilden die Störungen der Herzfunktion, -Verletzungen, -Entzündungen.

Dem schließen sich die „Störungen der Nahrungsaufnahme" als größere zusammenfassende Abhandlung über die Krankheiten der Mundhöhle, Zähne, Speicheldrüsen und Speiseröhre an — Ösophagusvarizen werden leider nur ganz kurz gestreift —, als Operation des Kardiospasmus wird die Dehnung der Kardia mit dem Finger durch eine Gastrotomiewunde empfohlen —, während in dem Abschnitt „Störungen der Verdauung" die Erkrankungen des Magens und Zwölffingerdarmes, des Mastdarmes und Afters, der Leber und der Gallenwege, der Bauchspeicheldrüse, der Milz und schließlich der Bauchdecken gebracht werden.

Für das perforierte Ulcus ventriculi wird die alleinige Übernähung empfohlen, u. U. mit folgender Nachresektion. Vor einer Gastroenterostomie am hyperaziden Magen wird eindringlich gewarnt. Die Magenblutung wird zuerst konservativ behandelt. Bei Erfolglosigkeit oder Rezidivblutung Operation möglichst durch Resektion, bei der Pankreatitis möglichst konservativ, die Laparotomie nur zur Diagnosestellung, keine weiteren Eingriffe. Eine später notwendige Ektomie einer steinhaltigen Gallenblase wird nicht extra hervorgehoben.

In den weiteren Abschnitten werden die Störungen der Harnfunktion abgehandelt. Die Nieren- und Ureterkrankheiten, die Erkrankungen der Hoden und Nebenhoden, die Hämaturie werden in einem kurzen eigenen Abschnitt gebracht.

Das Buch schließt mit einer Besprechung der Unfallbegutachtung und der Zusammenhangsfragen bei Tumoren und Infektionen.

Das Buch, das von seinem Verfasser als Leitfaden für Studierende und Ärzte bezeichnet wird, bringt die Grundlagen der Chirurgie in übersichtlicher und leicht faßlicher Form. Trotz des abgehandelten, gewaltigen Stoffes ist es durch möglichst knappe Darstellung der wichtigsten Theorien und unter sparsamster instruktiver Bebilderung — die Bilder sind fast durchwegs aus Garrè-Stich-Bauer, Sonntag, Lexer-Rehn übernommen — bei guter Ausstattung preiswert ausgefallen. Das Buch stellt eine klare Zusammenfassung der Grundsätze und Anschauungen der Rehnschen Schule dar. Es kann dem Studenten zum Studium und den praktisch tätigen Ärzten, aber auch den Fachärzten, zur Information wärmstens empfohlen werden.

Prof. Dr. V. *Struppler*, München.

Rudolf Wenger: Leitfaden der Diätetik für Ärzte und Diätassistentinnen. Mit einem Geleitwort von Professor Dr. Ernst Lauda, Vorstand der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien. 165 S., Springer-Verlag, Wien 1955. Preis: steif geh. DM 9,50.

Das Erscheinen eines neuen Werks über Diätetik — zu den bekannten von Glatzel, Schlayer-Prüfer, Crecelius — ist ein Beweis für die Bedeutung, die heute der Diät als wichtigem Mittel der Krankenbehandlung zugemessen wird. Auf knappem Raum findet man hier alles Wesentliche in klarer Darstellung. Was der Referent an dem sonst sicherlich praktischen und kompendiösen Werk bemängeln muß — und er tut dies, damit bei einer Neuauflage seiner Ausstellung Rechnung getragen werden kann —, ist die völlig ungenügende Berücksichtigung der Ergebnisse der Vitaminforschung. Nur ein paar Beispiele! Bei den Grundsätzen der Diät bei Leberkrankheiten fehlt der Hinweis auf die große Bedeutung der B-Vitamine für die Leberfunktion (S. 60). Die von Kolff angegebene Kostform bei Urämie — 200 g Zucker und 200 g Butter — ist nach unseren heutigen Anschauungen eine unmögliche Kost; wie soll der Zucker ohne B-Vitamine abgebaut werden?

Kempner hat für seine völlig B-vitaminfreie Reiskost ausdrücklich die Zugabe des Vitamin B-Komplexes verlangt; davon ist hier nicht die Rede.

Beim Diabetes mellitus haben die so außerordentlich wichtigen Beziehungen zwischen Aneurin und Insulin keine Erwähnung gefunden. Insulin kann nur in Gegenwart von Aneurin seine volle Wirkung entfalten und umgekehrt. Viele Symptome beim schweren Diabetes (Veränderungen in der Mundhöhle, am Nervensystem, im Bereich der Sexualfunktionen u. a.) sind B-Mangelsymptome! Es wäre dringend erwünscht, wenn die zahllosen Arbeiten zu dem Problem, von dem nur einiges wenige hier angedeutet werden konnte, für eine Neuauflage berücksichtigt würden. — Es sind im wesentlichen amerikanische Arbeiten (aber auch die Arbeiten der deutschen Autoren Hermann Schroeder und Martin müssen hier erwähnt werden), die der Diabetesfrage ein völlig neues Gesicht gegeben haben.

Die besondere Betonung der Vitamine in einem der Krankenernährung gewidmeten Buch ist schon deswegen notwendig, weil die Ernährungssitten auf der ganzen Welt immer stärker zu einer Verarmung der Kost an Vitaminen führen — man denke nur an die ernährungshistorische Studie von Sir Eric Drummond mit Miss Wilbsaham, an die Einführung der Vitaminierung des Brotmehls in den USA!

Und wenn schon der Gesunde sich vitaminarm ernährt, wieviel schwieriger liegen die Verhältnisse, wenn eine Erkrankung den Vitaminverschleiß hinaufsetzt oder die Resorption der Vitamine, vielleicht auch ihre Verwertung erschwert. Da die Antibiotika nicht selten durch Zerstörung der Darmbakterien schwerste, z. T. tödliche Vitaminmangelzustände hervorrufen, wäre es vielleicht gut, auch dieses Problem kurz zu berühren.

Eine Beseitigung der erwähnten Mängel könnte das Buch zu einem vortrefflichen Ratgeber in der Diätetik machen.

Prof. Dr. med. *Wilhelm Stepp*, München.

H. Hoske, Köln: **Die Wiederherstellung der Lebenstüchtigkeit geschädigter Menschen. Rehabilitation in in- und ausländischer Sicht.** (Arbeit und Gesundheit, Neue Folge, Heft 56.) 217 S., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955. Preis: kart. DM 16—.

Mit diesem Buch der sozialmedizinischen Schriftenreihe des Bundesarbeitsministeriums wird eine merkliche Lücke im deutschen Schrifttum ausgefüllt.

Unter Anführung eines großen ausländischen und wesentlichen deutschen Schrifttums schafft der Verfasser einen Überblick über die Theorie und Anwendung des Begriffes „Rehabilitation". Der allgemeine Teil bringt die Auseinandersetzung zur Frage der Notwendigkeit, den Wegen und Möglichkeiten der Wiedergewinnung der Lebenstüchtigkeit. Der spezielle Teil nimmt zu den Besonderheiten der einzelnen Schädigungsgruppen, unter besonderer Berücksichtigung der Jugendlichen, Stellung. Ein Satz verdient hervorgehoben zu werden: Die Wiederherstellung der Lebenstüchtigkeit beginnt im Krankenhaus. Genügend viele und erstklassige Klinikzentren und die zugehörigen Nachbehandlungs- und Heilstätten benötigen wir in Deutschland, um den Vorsprung anderer Länder einzuholen. Die Idee der Wiederherstellung ist bei uns so alt wie woanders.

Für die Diskussion und als Wegweiser bei Wiederherstellungsproblemen ist das vorliegende Buch eine vorzügliche Grundlage.

Dr. med. *G. Glogowski*, München, Orthopäd. Univ.-Klinik.

Harald Petri: Menschenführung. (2. Jahrbuch der Studiengesellschaft für praktische Psychologie, Nürnberg.) 196 S., Metta Kinau Verlag, Lüneburg 1955. Preis: Brosch. DM 8,40, geb. DM 9,80.

Es ist sehr zu begrüßen, daß nun auch in Deutschland mehr und mehr Vertreter verschiedener psychologisch interessierter Disziplinen zu gemeinsamer Arbeit zusammentreten. Dies gilt vor allem für die Studiengesellschaft für praktische Psychologie, die im vorliegenden Buche ihren zweiten Jahresbericht vorlegt. Das Problem der Menschenführung wird hier von berufensten Vertretern der Medizin (Proff. Kurt Nordmeyer, Ernst Speer), der Sozialarbeit (Dr. Dr. Wistinghausen, Sommer, Capitain), der Heilpädagogik (Pietrowicz), der Soziologie (Dr. Glaim), der Seelsorge (Pater Dr. Marquardt), der leib-seelischen Persönlichkeitsbildung (Prof. Hardörfer, Volkwangschule), der Presse (Redakteur Baumann), des Films (Dr. Clostermann), der Heerespsychologie (v. Baudissin), der Psychohygiene (Dr. Rotten) und des Betriebsarztes Dr. med. Petri) klar, kritisch und eingehend erörtert, so daß die Lektüre jedem mit diesem weiten Gebiete Befaßten — und wer wäre das nicht? — dringend empfohlen werden darf.

Prof. Dr. med. *J. H. Schultz*, Berlin.

Kongresse und Vereine

1. Weltkongreß für Anästhesiologie in Scheveningen

vom 5. bis 9. September 1955

Zum ersten Mal in der Geschichte der Medizin fand ein Weltkongreß der Narkoseärzte statt, zu dem rund 1000 Teilnehmer aus 41 Ländern in Scheveningen erschienen waren. Die zahlreichen Vorträge und Referate und die besonders aufschlußreichen „Gespräche am runden Tisch" gaben den Kongreßbesuchern die Möglichkeit, die Vor- und Nachteile der in den letzten Jahren entwickelten, teilweise recht komplizierten Narkoseverfahren gegeneinander abzuwägen. Wenn dabei auch manche kritischen Stimmen laut wurden, so zeigt dies, daß die Dinge heute noch im Fluß sind und daß der medikamentösen Blockade der vegetativen Steuerungseinrichtungen des Organismus, die sich im Tierversuch bis zu einem dem Scheintod ähnlichen Zustand ausdehnen läßt, bei der Anwendung am Menschen doch deutliche Grenzen gesetzt sind.

Virtue, Denver, gab einen Überblick über **die klinischen Aspekte und die Technik der Kältenarkose.** Experimentelle Ergebnisse (am Hund) haben gezeigt, daß bei der Hypothermie sowohl die Hirndurchblutung als auch der Sauerstoffverbrauch des Gehirns etwa gleichermaßen absinkt. Deshalb kann die Gefahr einer Hypoxie des Gehirns bei Anwendung der Kältenarkose als relativ gering angesehen werden, wie auch aus zahlreichen klinischen Beobachtungen hervorgeht. Der Referent, dessen Erfahrungen mit der Hypothermie sich in erster Linie auf Eingriffe am Herzen beziehen, betonte die Notwendigkeit einer langsamen Unterkühlung, um Komplikationen von seiten des Herzens zu vermeiden. Werden nämlich Temperaturen von 29 Grad unterschritten, so kommt es häufig zu Vorhofflimmern und gelegentlich sogar zu Kammerflimmern. Im allgemeinen sollte sich der Anästhesist mindestens 45 Minuten Zeit lassen bis zur Erreichung der gewünschten Untertemperatur. Weitere Voraussetzungen für eine lege artis durchgeführte Kältenarkose sind: Eingehende Prüfung der Kreislaufverhältnisse und Bestimmung des Blutvolumens vor Operationsbeginn. Laufende Ekg.-Kontrolle des Herzens und ständiger Ersatz der verlorengehenden Blutflüssigkeit. Die Unterkühlung auf Temperaturen von 26 Grad und darunter ist mit erheblichen Gefahren verbunden. Dennoch wird gelegentlich zu so einschneidenden Maßnahmen gegriffen, weil es hierbei möglich ist, den Blutkreislauf ohne Schaden für das Gehirn für einige Minuten zu unterbrechen und unter Sicht des Auges intrakardial zu operieren. Die Zukunft der Kältenarkose hängt im wesentlichen davon ab, ob bald geeignete und zuverlässige Herz-Lungen-Apparate zur Verfügung stehen.

Die anfängliche Begeisterung über die auch als „künstlicher Winterschlaf" bezeichnete Kältenarkose ist offenbar zurückgegangen, und mehrere Referenten stimmten darin überein, daß das hypothermische Herz gegen mechanische Eingriffe besonders empfindlich ist. Dies fällt um so mehr ins Gewicht, weil es sich ja durchweg um funktionell minderwertige Herzen handelt, an denen operiert wird.

In einem Erfahrungsbericht über **die kontrollierte Hypothermie als Hilfsmittel in der Behandlung schwerster Schockzustände** unterstrich Gräfin v. Lüttichau, Mannheim, den oft lebensrettenden Wert dieser Methode. Bei schweren Unfällen, bei Vergiftungen und als Schockprophylaxe bei gefährdeten Patienten ist es manchmal erforderlich, die Kältenarkose über mehrere Tage auszudehnen. Die Auffüllung des Kreislaufs als erste Maßnahme — falls erforderlich unter Zugabe von Nor-Adrenalin in den Dauertropf — wird allerdings durch die Hypothermie keineswegs überflüssig. Weil die Mortalität bei den Patienten, die am Unfallort Blut oder Erbrochenes aspiriert haben, erfahrungsgemäß besonders hoch ist, wird der Einsatz von Unfallärzten nach amerikanischem Vorbild vorgeschlagen, damit bereits am Unfallort die oft lebensrettenden Maßnahmen getroffen werden können.

Haid, Innsbruck, der über **fünfjährige Erfahrungen in der steuerbaren Blutdrucksenkung** verfügt, forderte eine strenge Auswahl der Patienten, bei denen diese Methode angewandt werden soll. Als Indikationsgebiet der Hypotension gelten blutreiche Operationen an Gehirn, Struma und Prostata, Thoraxchirurgie und plastische Chirurgie. Als Grenzwert werden 60 mm Hg. angegeben. Gleitet der Blutdruck unter dieses Niveau ab, dann besteht neben der Zufuhr von Flüssigkeit die Möglichkeit, durch Flachlagerung des Rumpfes und Hochlagerung der Beine den unerwünschten Blutdruckabfall wenigstens teilweise zu kompensieren. Was die hier und da in der Literatur berichteten Zwischenfälle und Komplikationen anbelangt, so handelt es sich dabei vielfach um eine falsche Indikationsstellung, und es ist durchaus möglich, daß dieselben Ereignisse auch ohne Anwendung blutdrucksenkender Mittel vorgekommen wären. Zwischenfälle sind vor allem bei älteren und anämischen Patienten, bei

Arteriosklerotikern und bei Kranken mit schlechten Herz- und Kreislaufverhältnissen zu erwarten.

Becker, Würzburg, hat **die Nierenfunktion bei Hypotension mit Arfonad** besonders studiert. Nächst dem Gehirn sind die Nieren das am meisten sauerstoffempfindliche Organ, und deshalb ist es für jeden Narkotiseur unerläßlich, sich vor Herabsetzung des Blutdrucks einen genauen Überblick über die Nierenleistung zu verschaffen. Dabei kommt es vor allem auf die Funktion der Tubuli an, über die aber die Standardmethoden, wie z. B. der Volhardsche Wasserversuch, nur unvollkommen Auskunft zu geben vermögen. Hier hat sich am empfindlichsten und zuverlässigsten die Phenolsulfonphthalein-Ausscheidungsprobe erwiesen, weil deren Ausfall ein Maßstab für die Leistungsfähigkeit der Tubuli ist. Unter den heute verfügbaren Hypotensiva ist neuerdings das Arfonad hervorgetreten, da es infolge seiner kurzen Wirkungsdauer besser steuerbar ist als die bisher verwandten Hexamethoniumsalze, bei denen es wegen ihrer protrahierten Effekte im Bedarfsfalle Schwierigkeiten machte, den Blutdruck schnell wieder ansteigen zu lassen. In ähnlicher Weise äußerte sich auch Kern, Paris, der ebenfalls auf die Vorzüge dieses kurzwirkenden Ganglienblockers hinwies. Nach seinen Erfahrungen bei 600 Operationen in Hypotension, bei denen er keine unmittelbaren Todesfälle erlebt hat, sind spätere Komplikationen, wie Thrombosen usw., nicht den zur Blutdrucksenkung verwandten Ganglienblockern direkt zuzuschreiben. Hier müssen andere Faktoren verantwortlich gemacht werden, und es ist auffällig, daß bei Operationen an den unteren Gliedmaßen und am Becken viel häufiger postoperative Komplikationen auftreten als bei Eingriffen an anderen Körperpartien.

In einem Round-table-Gespräch über **die Probleme der künstlichen Blutdrucksenkung** betonte Frey, Heidelberg, daß man vielfach auch ohne Hypotensiva auskommen bzw. die Dosierung dieser Mittel durch geeignete Maßnahmen verringern kann. Hierzu gehören u. a.: Genügende Narkosetiefe, Vermeidung von Sauerstoffmangel und venöser Stauung, geeignete Lagerung und zweckmäßige Prämedikation, z. B. mit Phenothiazinkörpern und Novocain, und nicht zuletzt Ausschaltung der psychischen Erregung wegen der damit verbundenen Adrenalinausschüttung.

Auf die Frage, welcher Blutdruckwert als optimal angesehen werden könne, meinte Kern, Paris, daß der Narkotiseur nicht ein bestimmtes Niveau suchen, sondern sich in jedem Falle den Erfordernissen der Chirurgie anpassen solle. Bei der vielfach üblichen Anwendung von Barbituraten plus Curare müsse das schon dadurch bedingte Absinken des Blutdrucks unbedingt mit in Rechnung gestellt werden, damit unerwünschte und unkontrollierbare Summationseffekte vermieden würden.

Über die Notwendigkeit, während der Anwendung von blutdrucksenkenden Ganglienblockern gleichzeitig die Spontanatmung durch Muskelrelaxantien auszuschalten, wurden unterschiedliche Auffassungen vorgetragen: Kern versucht — wo immer nur möglich — die Spontanatmung aufrechtzuerhalten. Denn er möchte verhindern, daß durch die mechanische Kompression des Brustkorbs während der künstlichen Beatmung der venöse Rückstrom beeinträchtigt und dadurch die bei der Hypotension an sich schon erschwerte Blutzirkulation noch verschlechtert wird. Enderby, London, hingegen hält eine künstliche Beatmung während der Blutdrucksenkung nicht nur für wünschenswert, sondern sogar für erforderlich, weil gerade während dieser Phase der Operation eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes unerläßlich ist. Denn bei der Analyse von Zwischenfällen während oder nach einer Hypotensionoperation zeigt sich immer wieder, daß diese vielfach mit einer Anoxie bzw. Hypoxie lebenswichtiger Organe in unmittelbarem Zusammenhang stehen.

Der Wirkungsmechanismus und das Schicksal der Muskelrelaxantien im Organismus sind weiterhin Gegenstand experimenteller und klinischer Untersuchungen.

Nach Paton, London, ist die Wirkungsweise der einzelnen Präparate unterschiedlich, und deshalb führt die gleichzeitige Anwendung mehrerer curarisierender Stoffe zu komplexen Wirkungen, die sich schwer analysieren lassen. Hinsichtlich ihrer Wirkungsweise lassen sich zwei Typen unterscheiden: Erstens das eigentliche Curare (das heute meist in Form des d-Tubocurarin zur Anwendung kommt) mit langer Wirkungsdauer und die entsprechenden synthetischen Curarepräparate, wie z. B. Flaxedil und Gallamin. Diese Substanzen greifen an der motorischen Endplatte an, indem sie als Antagonisten des Acetylcholins die Weiterleitung der nervösen Impulse auf den Muskel verhindern. Zur zweiten Gruppe mit nur kurz anhaltender Wirkung gehören die Dekamethoniumsalze und die Succinylcholine (Lysthenon, Pantolax, Celocurin usw.). Hier kommt es zu einer Depolarisation sowohl an den Nervenendplatten als auch an der Muskelmembran selbst, so daß die elektrische Erregbarkeit des Erfolgsorgan gleich Null wird. Unklar ist bisher noch, welche Rolle das Kalium in dem Mechanismus der neuro-muskulären Blockade spielt. Es wäre denkbar, daß der Muskel unter dem Einfluß von relaxierenden Substanzen beträchtliche Mengen an Kalium verliert, so daß schon dadurch seine Erregbarkeit wesentlich nachläßt.

Die bisherige Einteilung in langwirkende Relaxantien vom Typ des Curare und in kurzwirkende Succinylcholine ist insofern überholt, als nach den Berichten von Frey, Heidelberg, und Brücke, Mürzzuschlag (Österreich), nunmehr sowohl ein kurzwirkendes Relaxans aus der Curaregruppe als auch ein langwirkendes aus der Succinylcholinreihe zur Verfügung stehen. Das erste wird als Prestonal, das zweite als Imbretil bezeichnet. Die Vorzüge des Prestonal bestehen darin, daß es nicht zu fibrillärem Muskelzittern mit nachfolgendem Muskelkater führt wie die Succinylcholine, während das Imbretil im Gegensatz zu Curare kein Histamin freisetzt und auch andere unerwünschte Nebenwirkungen auf das Vegetativum vermissen läßt. Allerdings dürfen auch diese neuen Relaxantien wegen ihrer atemdepressorischen Wirkung nur von einem ausgebildeten Anästhesisten angewandt werden, der die Technik der Intubation beherrscht und jederzeit die künstliche Beatmung einleiten kann.

In einer Diskussionsbemerkung zum Thema „Muskelrelaxantien" hob Ciocatto, Turin, die Bedeutung der Glyzerinäther als weitere Gruppe hervor. Es handelt sich hier um Substanzen, die nicht peripher an den Nervenendplatten, sondern zentral im Rückenmark und am Hirnstamm angreifen, indem sie an den spinalen bzw. bulbären Synapsen die Reflexübertragung hemmen. Der anfänglich verwandte Kresol-Glyzerinäther konnte sich wegen seiner toxischen Nebenwirkungen nicht durchsetzen, wogegen der Guajakol-Glyzerinäther, der bei uns als My 301 bezeichnet wird, neuerdings viel Verwendung findet, vor allem in der kleinen und mittleren Chirurgie und dort, wo kein ausgebildeter Anästhesist zur Verfügung steht. Guajakol-Glyzerinäther führt zwar nicht zu einer völligen Lähmung der Muskulatur wie die curarisierenden Substanzen — er besitzt gegenüber diesen aber den Vorteil, daß er in therapeutischen Dosen weder Atmung noch Blutkreislauf beeinträchtigt, so daß er selbst bei Eingriffen in der täglichen Praxis ohne Risiko verwandt werden kann.

Den Abschluß des Scheveninger Kongresses bildete die schon seit 1951 geplante Gründung eines „Weltbundes der Anästhesie-Gesellschaften", in denen die Narkosevereinigungen von 26 Ländern aufgenommen wurden. Zweck dieses Bundes ist es, „jedermann in aller Welt den höchstmöglichen Stand der Anästhesie erreichbar zu machen" — wie es in den Satzungen heißt. Zum Präsidenten des Weltbundes wurde Griffith, Montreal, gewählt, und Frey, Heidelberg, wurde einer der Vizepräsidenten.

Dr. med. *D. Müller-Plettenberg.*

Anschr. d. Verf.: Wuppertal-Barmen, Siegesstraße 124.

Kleine Mitteilungen

Erfolgsstatistik der Poliomyelitis-Impfung

Ergebnisse der Poliomyelitis-Schutzimpfung in acht Ländern wurden auf einer Konferenz in Stockholm bekanntgegeben. Aus den USA sind es die Staaten New York und Minnesota, die über genaue Zahlen verfügen. In New York wurden 450 000 Kinder zwischen 6 und 10 Jahren geimpft, davon bekamen 153 eine Poliomyelitis, darunter 18 Lähmungsfälle. Bei einer Vergleichsgruppe von 280 000 Kindern, die kein Serum erhalten hatten, bekamen 178 eine P., 59 mit Lähmungen. Das bedeutet in der geimpften Gruppe 4 paralytische Fälle auf 100 000, in der nicht geimpften Gruppe aber 21 auf 100 000. Minnesota wies unter 112 000 geimpften Kindern zwischen 6 und 9 Jahren 24 Krankheitsfälle, davon 3 Lähmungsfälle auf, unter 33 000 nicht geimpften Kindern 22 Erkrankungen, davon 10 paralytische, also 2,7 paralytische Fälle auf 100 000 geimpfte und 30,1 paralytische Fälle auf 100 000 nicht geimpfte Kinder. In Kanada wurden 860 000 Kinder zwischen 5 und 9 Jahren geimpft. Die paralytische Form wurde bei 1,07 auf 100 000 beobachtet, im Gegensatz zu 5,39 auf 100 000 bei den nicht geimpften Kindern. In Dänemark trat unter 425 000 Kindern zwischen 7 und 12 Jahren, die im Monat April geimpft wurden, nicht ein Fall von Poliomyelitis auf. Doch muß man hinzusetzen, daß vom April bis September nur 7 paralytische Poliofälle in der Gesamtbevölkerung registriert wurden. Inzwischen wurde die Impfaktion auf alle Kinder von 9 Monaten bis zum Schultalter ausgedehnt (vgl. ds. Wschr. [1955], S. 1672). In Südafrika,

Deutschland und Schweden wurden nur kleinere Gruppen geimpft; denn infolge der Zwischenfälle in Amerika im Mai 1955, die überall großes Aufsehen erregt hatten, wurde in diesen Ländern die Impfaktion gestoppt, doch sind unter den geimpften Kindern keine Lähmungsfälle aufgetreten. England hat unter dem Eindruck der amerikanischen Zwischenfälle keine Impfungen durchführen lassen, obgleich Salksche Vakzine in England selbst hergestellt wurde. Man beschäftigt sich dort mit der Erforschung anderer Virusstämme, um den Virusstamm, den man für den Schuldigen an den Unglücksfällen hält, ersetzen zu können. Frankreich hatte sich von vornherein auf die Impfung einer kleinen Gruppe beschränkt, die ständig kontrolliert wird und unter ärztlicher Aufsicht steht. Unter dieser Gruppe wurde ebenfalls kein Poliomyelitisfall beobachtet.

Tagesgeschichtliche Notizen

— Die Uberalterung der Bevölkerung stellt die Gesundheitsfürsorge vor schwierige Aufgaben, geht es doch nicht nur darum, die Gesundheit der alten Leute zu schützen und zu erhalten. Im Krankheitsfall müssen die Alten mit den gleichen Mitteln und der gleichen Sorgfalt behandelt werden wie die anderen Kranken auch. Es darf keine Anstrengung gescheut werden, sie wieder bewegungsfähig und gesund zu machen. Da für die alten Leute die Einweisung ins Krankenhaus oft einen seelischen Schock bedeutet, sollte möglichst für häusliche Pflege und Behandlung gesorgt werden. In England werden jetzt schon auf einen Arztbesuch bei einem Kranken unter 65 Jahren drei Besuche bei Kranken in höherem Lebensalter gezählt. Bei den Gemeindeschwestern sind die Differenzen noch größer, da beträgt das Verhältnis 1 : 8. Diese Entwicklung wird noch weiterhin zunehmen. In den Altersheimen sollte die düstere Atmosphäre verschwinden, die das Hospiz oft zum Vorzimmer des Todes stempelt. In einigen Länder gibt es bereits moderne Heime mit kleinen Wohnungen, in denen die alten Leute bequem, sicher und behaglich wohnen können (z. B. ist ein Architekt auf den guten Einfall gekommen, an den Badewannen Handgriffe anzubringen!). Eine Altersfürsorge in diesem Sinne wird vorläufig noch oft an den fehlenden finanziellen Mitteln scheitern.

— Die Sowjetunion hebt das Abtreibungsverbot auf, das sie gesetzlich 1936 eingeführt hatte. Diese Maßnahme hatte sich damals als notwendig erwiesen, da in den Jahren seit der Oktoberrevolution die Abtreibungen gar zu willkürlich gehandhabt worden waren. 1928 waren die Abtreibungen sogar legalisiert worden. Sie wurden kostenlos durchgeführt. Zahlreiche Spezialkliniken hatten dafür eingerichtet werden müssen. Später versuchte man, die Zahl der Schwangerschaftsunterbrechungen zu drosseln und setzte eine Prüfungskommission ein, die nur unter bestimmten Voraussetzungen die Interruptio gestattete. Als Indikationen galten: Schwangerschaft bei Minderjährigen, bei unverheirateten Frauen, bei berufstätigen Frauen, bei Müttern mit drei Kindern, bei schlechten wirtschaftlichen Verhältnissen und nach Vergewaltigung. Die medizinischen Indikationen betrugen nur 30%. Wurde die Unterbrechung von der Kommission abgelehnt, blieb den Frauen noch die Möglichkeit, den Eingriff auf eigene Kosten durchführen zu lassen. Sehr bald machten sich die Folgen dieser Großzügigkeit bemerkbar, die Frauen wurden meistens nach dem dritten oder vierten Eingriff steril, Oligo- und Amenorrhöen und neurovegetative Störungen traten auf. Daher wurde 1936 ein Gesetz eingeführt, das die Abtreibung verbot und mit 2 Jahren Gefängnis bestrafte. Gleichzeitig wurden die Frauen zur Schwangerschaft ermutigt, man gewährte ihnen Unterstützungen und Erleichterungen durch Einrichtung von Kindergärten, Spielplätzen, Kinderzulagen. 1948 wurde eine Art Mutterschutzgesetz erlassen. So entstand nach und nach ein sehr wirkungsvolles System zur Erhaltung der Familien. Wenn man es sich jetzt leisten kann, das Abtreibungsverbot wieder aufzuheben, so spricht daraus ein großes Vertrauen in die Einsicht und das Verantwortungsbewußtsein der Bevölkerung.

— Die 4. Hanauer UV-Tagung wird am 13. Januar 1956 in Hanau unter Leitung der Proff. Drr. B. Rajewsky, Frankfurt a. M., G. Lehmann, Dortmund u. B. de Rudder, Frankfurt a. M. veranstaltet. Anmeldungen an Dr. E. O. Seitz, Hanau, Höhensonnenstraße.

— Im Auftrag der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft veranstaltet Prof. Dr. A. Stühmer, Direktor der Univ.-Hautklinik, Freiburg im Breisgau, eine Arbeitstagung für Dermatologische Bildkunst (Wachsbildnerei, Photographie und Projektion in Forschung und Unterricht) vom 13. bis 15. April 1956. Anmeldungen bis spätestens 30. Januar 1956 an die Univ.-Hautklinik, Freiburg im Breisgau, Hauptstraße 7.

— An der Univ.-Nervenklinik Tübingen findet vom 30. April bis 4. Mai 1956 ein Fortbildungskurs in Neurosenlehre und Psychotherapie statt. Der Kurs ist vor allem für Teilnehmer der früheren Tübinger Psychotherapiekurse gedacht; es können aber auch andere Ärzte daran teilnehmen. Die Kursgebühr beträgt DM 20,—. Anmeldungen bis 15. April 1956 an Prof. Dr. W. Th. Winkler, Univ.-Nervenklinik Tübingen. Die Zimmervermittlung erfolgt ausschließlich durch den Verkehrsverein Tübingen gegenüber dem Hauptbahnhof. Frühzeitige Bestellung der Quartiere ist anzuraten.

— Ministerialrat Prof. Dr. med. Ewald Gerfeldt wurde zum Vizepräsidenten der Abteilung Sozialhygiene in der Akademie der Künste und Wissenschaften in Rom ernannt.

— Am 2. Dezember 1955 wurden der Nobelpreisträger Prof. Dr. Domagk, Wuppertal-Elberfeld, u. Prof. Dr. Schretzenmayr, Augsburg, zu Ehrenmitgliedern der Medizinischen Gesellschaft für Oberösterreich ernannt.

Hochschulnachrichten: Bonn: Priv.-Doz. für Pharmakologie und Toxikologie Dr. Rudolf Klimmer wurde zum apl. Prof. ernannt. — Zu Priv.-Doz. wurden ernannt: Dr. Peter Thurn, für Röntgenologie und Strahlenheilkunde; Dr. Dietrich Wichmann für Humangenetik und Biostatistik; Dr. Arno Puck für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe; Dr. Heinz Broicher für Innere Medizin; Dr. Joseph Benthaus für Innere Medizin; Dr. Heinz Seeliger für Medizinische Mikrobiologie; Dr. Friedhelm Korte für Chemie. — Am 6. Dezember 1955 feierte der Röntgenphysiker Prof. Dr. Leonhard Grebe sein 50jähriges Doktorjubiläum. Frühzeitig erkannte Grebe die Bedeutung der Physik für die Medizin, insbesondere beschäftigte ihn die Röntgenkunde. Seiner Initiative ist die Gründung des Röntgeninstitutes in Bonn zu verdanken und die Festlegung der Röntgeneinheit, des heute allgemein üblichen „r". Später war er es wieder, der die Bedeutung der Isotopenforschung für die Medizin erkannte und den Bau eines Zyklotrons im Röntgenforschungsinstitut anregte, das leider durch Bombeneinwirkung zerstört wurde. — Dr. med. Heinz Weicker, Priv.-Doz. für Kinderheilkunde, hat sich von der Univ. Heidelberg nach Bonn umhabilitiert. — Die Med. Fakultät der Univ. hat Prof. Dr. M. Bürger, Direktor der Med. Klinik der Univ. Leipzig, anläßlich seines 70. Geburtstages den Dr. med. h. c. verliehen.

Gießen: Prof. Dr. Emil Tonutti, Extraordinarius für Anatomie, wurde als Nachfolger von Prof. Dr. Ferdinand Wagenseil auf den ordentlichen Lehrstuhl für Anatomie berufen und zum Direktor des Anatomischen Instituts ernannt. — Prof. Dr. Thure von Uexküll, Oberarzt an der II. Medizinischen Univ.-Klinik in München, wurde als Nachfolger von Prof. Dr. Georg Haas auf das Extraordinariat für Innere Medizin berufen und zum Direktor der Med. Poliklinik ernannt. — Prof. Dr. Hans Roemer, Ordinarius für Geburtshilfe und Gynäkologie und Direktor der Frauenklinik, hat den an ihn ergangenen Ruf an die Universität Tübingen angenommen. Prof. Dr. Roemer wird seine Tätigkeit in Tübingen am 1. März 1956 aufnehmen. — Dr. Eberhard Koch, wissenschaftlicher Assistent an der Med. und Nervenklinik, erhielt die venia legendi für Innere Medizin.

Köln: Prof. Dr. H. W. Knipping, o. Prof. für innere Medizin, erhielt einen Ruf auf den I. Med. Lehrstuhl der Univ. München als Nachfolger des verstorbenen Prof. Dr. K. Bingold.

München: Dr. med. Karl Peter Eymer, wissensch. Assistent der II. Med. Klinik, wurde zum Priv.-Doz. für Innere Medizin ernannt.

Zürich: Prof. Dr. Ernst Hadorn wurde für seine Forschungen auf dem Gebiete der Vererbungslehre, insbesondere für sein im Jahre 1955 im Georg Thieme Verlag, Stuttgart, erschienenes Buch „Letalfaktoren in ihrer Bedeutung für Erbpathologie und Genphysiologie der Entwicklung" der Marcel-Benoist-Preis 1954 zuerkannt. — Prof. Dr. C. Martius, bisher Würzburg, wurde als o. Prof. für Biochemie an die Eidgenössische Technische Hochschule gewählt.

Todesfälle: Prof. Dr. H. Finsterer, em. o. Prof. für Chirurgie, Wien, starb am 4. November 1956 im Alter von 78 Jahren. — Prof. Dr. W. A. Schüpbach, em. o. Prof. für Innere Medizin, Bern, starb am 11. November 1956. — Prof. Dr. Heinrich Börger, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des St.-Anna-Krankenhauses, Duisburg-Huckingen, ist im 74. Lebensjahr verstorben.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich **DM 6.40**, für Studenten und **nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80** vierteljährlich zuz. DM —.75 Postgebühren. In der **Schweiz** Fr. 10.— einschl. Postgeld; in **Österreich** S. 40.— einschl. Porto; in den **Niederlanden** hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in **USA $** 1.55 + 0.65 Porto; **Preis des Heftes 0.80.** Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/4 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. **Alle 8 Tage** erscheint ein Heft. **Verantwortlich** für die Schriftleitung: Prof. Dr. Landes und Dr. Hans Spatz, München 38, Eddastr. 1, Tel. 30477. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89345. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 56396. **Postscheck** München 129, Konto 408 264 bei der **Bayerischen** Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.